

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Stavros SOTIRIOU

Né le 13 octobre 1900, à Vrahati (Grèce)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

FILTRABILITÉ DU BACILLE
TUBERCULEUX

ROLE DE L'ULTRA-VIRUS TUBERCULEUX
DANS QUELQUES CAS
DE TUBERCULOSE INFANTILE

Président : M. EMILE SERGENT, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Stavros SOTIRIOU

Né le 13 octobre 1900, à Vrahati (Grèce)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

FILTRABILITÉ DU BACILLE
TUBERCULEUX

ROLE DE L'ULTRA-VIRUS TUBERCULEUX

DANS QUELQUES CAS

DE TUBERCULOSE INFANTILE

Président : M. EMILE SERGENT, *Professeur.*

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1930

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOÛIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHIERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHIARD.
	M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale.	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBIEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Professeurs sans chaire.	BRANCA.
	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MERCIER (F.) . Pharmacologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU. . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT-PASTEUR, Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. Pharmacologie.
 GUÉNIOT. Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.
 RETTERER. Histologie.
 ZIMMERN. Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique méd.
LE LORIER . Clinique Obstétricale.

MM.

LERI. . . . 5 Clinique médicale.
MOCQUOT. . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . Clinique chirurgicale
SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY.	Stomatologie
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE
ET A MA MÈRE

*En bien faible témoignage de
vive affection et de profonde reconnaissance.*

A MES FRÈRES

A MA SOEUR

Gage de sincère affection.

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR EMILE SERGENT

Professeur de Clinique à la Faculté
Médecin de l'Hôpital de la Charité
Membre de l'Académie de Médecine

*Hommage de ma respectueuse
reconnaissance.*

A MON MAITRE

MONSIEUR P. F. ARMAND-DELILLE

Médecin des Hôpitaux
Médecin de l'Hôpital Hérold

*Hommage de ma respectueuse
reconnaissance.*

A MONSIEUR R. KOURILSKY

Chef de Clinique dans le service de
M. le Professeur Emile Sergent

En témoignage de ma reconnaissance infinie.

A MONSIEUR IMBERT

Interne dans le service de M. le Professeur Emile Sergent

*En remerciement de son amabilité
à mon égard.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CALMETTE

Sous-directeur de l'Institut Pasteur

*Hommage de ma respectueuse
reconnaissance.*

A MONSIEUR J. VALTIS

Chef de Laboratoire de l'Institut Pasteur
Assistant à l'Hôpital-Laënnec

*En bien faible témoignage de
ma respectueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR KISTHINIÓS

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine d'Athènes
Assistant de M. le Professeur Vaquez

*En gage de sincère amitié et de
gratitude infinie,*

A MONSIEUR DUMAS

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance infinie.

A MONSIEUR A. SAENZ

Assistant à l'Institut Pasteur

C'est avec ses instructions, ses directives et sa collaboration étroite que nous avons pu mener à terme notre tâche. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre reconnaissance infinie.

A MONSIEUR F. VAN DEINSE

En souvenir de notre collaboration. Mes remerciements infinis pour les grands services qu'il a bien voulu nous rendre et contribuer à la réussite de notre travail expérimental.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
FILTRABILITÉ DU BACILLE
TUBERCULEUX

AVANT-PROPOS

En remerciant tous nos Professeurs et Maîtres de la Faculté de Médecine de Paris, nous tenons beaucoup à remercier notre Maître, M. le Professeur Emile Sergent, d'avoir bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

L'accueil bienveillant qu'il nous a réservé dans son beau service de l'Hôpital de la Charité, l'instruction qu'il a su nous donner par ses leçons matinales et, au premier rang, par celles au lit du malade tuberculeux, resteront pour nous des souvenirs précieux.

Nous prions M. le Professeur E. Sergent de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de respectueuse reconnaissance.

Nous tenons à remercier également notre Maître, M. P. Armand-Delille, de nous avoir inspiré le sujet de notre thèse, sujet qui, malgré sa longueur et sa dureté, trouva en nous la réalisation d'un désir vif de par son actualité et sa portée scientifique.

Nous avons tenu à amener notre sujet à terme en parant à toutes les difficultés qui se présentaient à l'expérimentateur très peu initié que nous sommes.

Nous espérons avoir réalisé, du moins en partie, ce qu'il a bien voulu nous confier et nous sommes heureux de l'avoir pu.

De même l'aimable accueil qu'il nous a toujours réservé dans son service, la mise à notre disposition des malades hospitalisés comme sujets d'étude, resteront indéfiniment à notre pensée. Nous lui sommes profondément reconnaissant.

Nous nous proposons de comprendre dans ce travail les travaux assez disparates de ces six dernières années sur la filtrabilité du bacille de Koch, les uns, et les plus nombreux, confirmatifs, les autres contradictoires. Dans leur ensemble, ces travaux sont nombreux.

J. Valtis les a résumés dans le *Paris-Médical* du 12 janvier 1929.

Comme il convient dans une thèse, nous allons tâcher de les développer davantage et comprendre certains faits récents qui viennent à l'appui des travaux précédents. Ceci fait, nous ferons suivre notre travail personnel sur ce sujet que nous avons entrepris à l'Institut Pasteur en novembre 1928 sous

l'inspiration de notre Maître, M. Armand-Delille et avec les instructions, directives et contrôle d'expérimentateurs de l'Institut, que nous avons eu le grand plaisir de remercier tout à l'heure.

Le but de ces expériences était non pas de contrôler les constatations d'expérimentateurs éminents, mais pour satisfaire au désir de nous initier dans ces travaux de si haute portée. Cependant, nous tenions à effectuer nos expériences sans esprit préconçu, et présenter dans ce travail modeste nos constatations.

Nous ne prétendons pas avoir fait un travail impeccable : notre compétence en la matière est bien médiocre. Aussi nous sollicitons l'indulgence. Cependant, nous espérons apporter quelque contribution au problème de la filtrabilité du B. K.

Notre thèse est divisée en 3 parties :

1^{re} PARTIE. — Introduction. Historique. Les travaux positifs sur les éléments filtrables du B. K. et leur rôle dans l'hérédité tuberculeuse et en Pathologie humaine.

2^e PARTIE. — Travail personnel.

3^e PARTIE. — Les travaux contradictoires. Discussion. Les points obscurs de la question. Conclusions générales.

PREMIÈRE PARTIE

INTRODUCTION

Des travaux récents tendent à établir qu'à côté de la forme habituelle du Bacille de Koch, existent, dans les cultures et produits tuberculeux, des éléments filtrables, qui sont capables de traverser les bougies de porcelaine (Berkefeld, Chamberland L2 et L3 et Lilliput) (ultra-virus tuberculeux de M. A. Calmette et J. Valtis),

Ces éléments qui sont invisibles à l'examen microscopique le plus fort, ne donnent pas lieu à une culture lorsque le filtrat qui les contient estensemencé sur des milieux appropriés. Inoculés, par contre, aux animaux, ils déterminent chez ceux-ci, des lésions presque constamment lymphatiques consistant en une tuméfaction des divers groupes ganglionnaires dans les frottis desquels, après une longue recherche, les auteurs ont découvert fréquemment des bacilles de Koch typiques, accompagnés ou non de granulations acido-résistantes. Dans quelques cas de lésions nodulaires, petites granula-

tions, petites cavités purulentes, limitées à un seul viscère : poumon ou rate, foyers d'hépatisation, ont pu être observées. De même dans ces lésions d'ailleurs exceptionnelles, on a mis en évidence des bacilles de Koch typiques.

Mais dans ces derniers cas, comme dans les précédents, on ne trouve jamais ni le chancre d'inoculation habituelle, ni l'adénite satellite. Les bacilles issus de l'ultravirus tuberculeux, réinoculés, déterminent le même type de lésion. Dans certains cas on a pu exalter la virulence de ces bacilles par des passages successifs et déterminer chez l'animal des lésions de tuberculose généralisée classique.

Les animaux, inoculés avec des filtrats de produits tuberculeux, réagissent positivement à la tuberculine, peut-être d'une façon moins constante que leurs congénères inoculés directement avec un produit tuberculeux bacillifère non filtré.

Par deux inoculations successives, un phénomène de Koch a pu être produit par quelques auteurs.

Des anticorps tuberculeux et un certain degré de résistance aux épreuves virulentes d'intensité moyenne ont été signalés chez ces mêmes animaux.

Des travaux consécutifs ont établi la possibilité de passage de ces mêmes éléments filtrables du bacille de Koch à travers le placenta des femmes tuberculeuses en état de gestation et de contamination du fœtus.

Ces notions nouvelles sur le bacille de Koch et sur l'hérédité tuberculeuse ont fait l'objet d'un rap-

port de M. le Professeur Calmette à la Conférence de l'Union internationale contre la Tuberculose réunie à Rome en septembre 1928.

Le Professeur Calmette, ainsi que les auteurs qui ont pu confirmer ses travaux, concluent que les notions nouvelles ne modifient en aucune manière les règles de la prophylaxie moderne anti-tuberculeuse.

Enfin certains travaux tendent à mettre en évidence un rôle probable des éléments filtrables du bacille de Koch dans certains états pathologiques suspects de nature tuberculeuse ou même franchement tuberculeux.

HISTORIQUE

Ce sont encore ces granulations à l'intérieur du bacille de Koch à l'étude desquelles se rattache l'histoire de la découverte des éléments filtrables du bacille de Koch. Ce sont des spores pour Koch. J. Strauss, Pr. de la Faculté de Médecine de Paris, signalait aussi en 1895 ces granulations chromophiles. On sait aujourd'hui que ces granulations sont des petites masses de protoplasma ayant les caractères des lipoides.

Inspiré par une hypothèse émise par von Behring sur la possibilité de l'existence d'une autre forme de Bacille de Koch réfractaire aux moyens usuels d'investigation, H. Much, en 1908, s'est engagé dans cette voie en utilisant pour ses préparations une méthode de Gram modifiée. Lorsque Much fit agir le violet de gentiane sur ses préparations, « un tableau merveilleux se présenta à ses yeux » ; en plus des bâtonnets gramophiles remplissant les tubercules et l'intérieur des cellules, il voit de fines *granulations gramophiles* disposées tantôt sous forme de bâtonnets, tantôt en amas, enfin isolées.

Des fragments de l'organe pathologique ensemencés sur sérum ont donné une culture de B. de Koch

ordinaire et les inoculations au cobaye se terminèrent par la mort dans des conditions normales.

Cependant, 150 frottis et 50 coupes du même organe pathologique (poumon atteint de tuberculose miliaire chez un veau inoculé avec des bacilles bovins virulents) colorés au Ziehl n'avaient montré trace de bacilles acido-résistants ni granulations.

Il restait à savoir la signification exacte de ces granulations gramophiles de Much et ceci ne pouvait être obtenu que par la séparation de ces granulations.

LA DÉCOUVERTE DE FONTÈS (1910)

Fontès, de l'Institut Oswaldo Cruz à Rio de Janeiro, en 1910, étudiant les granulations gramophiles que Much venait de découvrir, cherche, le premier, à séparer ces granulations des formes bacillaires. Il filtre sur bougie Berkefeld le pus dilué dans l'eau physiologique d'un ganglion caséux de cobaye inoculé avec des produits tuberculeux d'origine humaine. La bougie Berkefeld (dont l'auteur ne donne pas les caractéristiques de débit) ne laissait passer ni le vibron cholérique ni le choléra des poules.

Le filtrat, ainsi obtenu, a été divisé en deux parties : l'une a servi à l'examen microscopique direct, mais il fut impossible de découvrir, même dans le culot après centrifugation, aucun élément visible colorable au Ziehl ; l'autre fut inoculée sous la peau de

plusieurs cobayes ; l'un de ceux-ci, sacrifié deux semaines plus tard, présentait un léger engorgement ganglionnaire inguinal, dans le frottis duquel on ne trouvait ni granulations ni bacilles. Un quart de la rate de cet animal fut broyé et inoculé sous la peau de deux autres cobayes : l'un de ces derniers sacrifié un mois plus tard avait les ganglions voisins du point d'inoculation tuméfiés. Leurs frottis montraient des granulations acido-résistantes mais pas de formes bacillaires. L'autre cobaye mourut après 5 mois en bon état apparent ; son autopsie ne révéla rien d'anormal dans ses ganglions inguinaux. Cependant leurs frottis et aussi ceux de quelques foyers pulmonaires hépatisés contenaient en petit nombre des bacilles tuberculeux acido-résistants caractéristiques. Le chancre d'inoculation a fait défaut. Fontès en conclut que les granulations de Much pouvaient traverser les bougies Berkerfeld et produire chez les animaux une tuberculose atypique.

La publication de l'expérience de Fontès ne retint pas l'attention du monde médical. Fontès, craignant d'avoir été victime d'une erreur de technique, abandonna ses recherches.

Philibert, en France, a répété, pour la vérifier, l'expérience de Fontès, 2 ans après, en 1912 : sur dix variétés de pus filtrés, cet auteur n'a pu obtenir ni culture ni tuberculose expérimentale chez l'animal (sur plus de 20 animaux), à l'exception d'un seul cas qu'il a attribué à l'emploi d'une bougie trop perméable aux bâtonnets visibles.

TRAVAUX DE VAUDREMER.

(1922).

La découverte de Fontès n'a été mise à jour que 12 ans plus tard, en 1922 : A. Vaudremer, attaché à cette époque à l'étude des variations de l'acidorésistance du Bacille de Koch en milieux spéciaux (milieux dépourvus de matières grasses et très pauvres en matières azotées : eau de macération de pomme de terre), a constaté des formes filamenteuses gramophiles. L'auteur a constaté en outre que dans ces mêmes milieux le Bacille de Koch subit une série de transformations qui se résolvent toujours en éléments granulaires gramophiles de dimensions très différentes et parfois extrêmement fines. C'est la finesse extrême de ces éléments qui a fait penser à Vaudremer que certains d'entre eux pouvaient être filtrables.

Il filtre sur bougie Chamberland L3 une de ces cultures en profondeur dans les milieux spéciaux ci-dessus ; ilensemence le filtrat sur Petroff : il voit alors apparaître 8 jours après dans ce milieu une culture : colonies formées de bacilles colorables par le Ziehl et acido-résistants.

Bientôt, Hauduroy, en collaboration avec Vaudremer, ont abouti à des constatations analogues en filtrant cette fois-ci des cultures de B. de Koch sur pomme de terre d'une part et en eau peptonée glycérinée, d'autre part.

Les deux filtrats mis à l'étuve à 38° ont donné : le premier au bout de 15 jours, et le second seulement après 48 heures d'étuve, un dépôt abondant dans le fond des tubes, dépôt formé dans les deux cas de mycélium retenant dans ses mailles des grains qui se colorent mal par le bleu de méthylène, fortement gentianophiles et faiblement acido-résistants. En repiquant les cultures ainsi obtenues, en bouillon Martin, bouillon ordinaire, bouillon de pomme de terre, eau peptonée à 2 %, ils disent avoir obtenu des cultures du même aspect.

F. Bezançon et Hauduroy, H. Durand, ont pu ultérieurement, en filtrant des cultures contenant des formes mycéliennes et des éléments granulaires, gramophiles et non acido-résistants, obtenir des formes bacillaires acido-résistantes, mais ils n'ont pas pu les cultiver.

Vaudremer a complété ses travaux par la définition des propriétés pathogènes de ces filtrats qu'il définit ainsi :

« Les cultures involuées, dit l'auteur, obtenues après filtration, produisent des indurations locales lorsqu'on les inocule sous la peau du cobaye. Ces indurations se développent en 8 jours environ et disparaissent en 3 semaines. Elles ne déterminent pas de tuberculose généralisée chez l'animal. »

« L'inoculation intraveineuse détermine chez le cobaye une polyadénite tardive généralisée et exceptionnellement des périarthrites conjonctives. Les lésions rappellent la micropolyadénite des enfants

et le syndrome de Poncet. Parfois, 3 ou 4 mois après l'injection, on trouve chez quelques-uns des animaux d'expérience, un ganglion inguinal ou sous maxillaire en voie de ramollissement. L'ensemencement du pus caséeux renfermé dans ce ganglion fait sur Pétroff ou sur pomme de terre glycinée, donne naissance à des cultures discrètes qui se développent en 6 semaines ou deux mois. Ces cultures sont formées de granules libres ou disposés en chaînettes à 3 ou 4 éléments. Ces granules sont acido-résistants, ils semblent être séparés en demi-cercle par un axe interpolaire. Après une série de repiquages sur Pétroff ou sur pomme de terre glycinée ils récupèrent la forme du B. de Koch acido-résistant habituel. Quand on connaît les formes granulaires que nous venons de décrire, on s'aperçoit qu'elles ne sont pas rares dans les crachats des vieux tuberculeux pulmonaires fibreux. Ces formes granulaires nous semblent être le premier stade du retour à la forme bacillaire acido-résistante ; nous n'avons jamais pu l'obtenir en partant d'une culture très évoluée sans passer par l'animal. Les éléments granulaires, ayant récupéré l'acido-résistance à la suite d'un premier passage par l'animal déterminent une eschare rapide quand ils sont injectés sous la peau du cobaye, mais cette eschare, qui apparaît en 48 heures et disparaît en 6 semaines environ, ne tuberculise pas l'animal. En revanche, ces éléments tuent parfois le cobaye quand ils sont injectés par la voie intraveineuse ; sur 10 animaux mis en expé-

rience, il est habituel d'en perdre 5 ou 6 dans les huit jours qui suivent l'injection. Les animaux qui ont survécu, présentent deux mois plus tard une forme de résistance très particulière à l'infection. En effet, l'inoculation d'une dose massive de B. de Koch humains virulents détermine au point où elle est faite, un nodule qui n'apparaît que trois ou quatre semaines plus tard. Ce nodule grossit lentement, se ramollit, se vide et disparaît sans ulcérer la peau et sans déterminer le chancre d'inoculation habituel chez le cobaye.

« Les témoins, eux, présentent le plus souvent un chancre d'inoculation grand comme une pièce de un franc. D'ailleurs, la résistance locale dont il est question ne confère au cobaye traité aucune immunité générale. Cette résistance est obtenue après une seule injection intraveineuse. »

REPRISE DE L'EXPÉRIENCE DE FONTÈS

I. — Effets consécutifs à l'inoculation chez les animaux de filtrats de cultures et de produits pathologiques tuberculeux.

TRAVAUX DE M. LE PROFESSEUR CALMETTE
ET J. VALTIS (1924).

Les travaux de Vaudremer ayant remis à l'ordre du jour la découverte de Fontès, M. le Pr Calmette confie en avril 1923, à J. Valtis, le soin de reprendre, dans son laboratoire, l'étude de cette question.

La technique, qu'après quelques tâtonnements, le Pr Calmette et J. Valtis ont adoptée, écartait, disent ces auteurs, autant qu'il était possible, les causes d'erreurs. Elle consistait à utiliser, pour chaque expérience, une bougie neuve (Chamberland L 2) et des seringues qui n'avaient jamais servi à l'inoculation de bacilles de Koch ou de produits tuberculeux ; pour les autopsies, ils se sont servi également d'instruments neufs.

Leurs filtrations ont toujours été effectuées sous une dépression de 25 millimètres, en 5 à 8 minutes et l'intégrité des bougies était vérifiée par addition préalable, à l'émulsion qu'il s'agissait de filtrer, de

plusieurs gouttes d'une culture de vingt-quatre heures de choléra des poules.

Le Pr Calmette et J. Valtis se sont tout d'abord attachés à l'étude du pouvoir pathogène du virus filtrable.

Ces auteurs ont cherché s'il serait possible d'obtenir des éléments filtrables du bacille de Koch, en s'adressant à des crachats tuberculeux autolysés à l'étuve à 38° pendant 3 jours, selon le procédé indiqué par F. Bezançon, Mathieu et Philibert. Dans de tels autolysats, ils avaient déjà constaté l'existence de nombreuses granulations. Celles-ci accumulées dans le culot de centrifugation étaient émulsionnées dans l'eau physiologique stérile et passées à travers un filtre Chamberland L 2 dont l'imperméabilité aux microbes était préalablement contrôlée.

Dans ces filtrats, de même que dans leurs culots de centrifugation, ces auteurs n'ont pu découvrir aucun élément visible. Leur ensemencement sur Pétroff, sur le milieu à l'œuf de Besredka et Jupille et sur pomme de terre bouillon glycérinée, est resté constamment stérile.

Cependant, ces mêmes filtrats, inoculés sous la peau du cobaye à la dose de 5-10 cmc., ont déterminé dans trois séries d'expériences des phénomènes identiques dont ils donnent une brève description :

« Les ganglions voisins du point inoculé se tuméfaient légèrement du 10^e au 15^e jour, puis semblaient redevenir normaux. La plupart des cobayes

injectés mouraient entre le troisième et le quatrième mois. A leur autopsie, on ne trouvait aucune lésion ganglionnaire mais tout le système lymphatique, et surtout les ganglions trachéobronchiques, étaient un peu hypertrophiés. Quelques animaux présentaient des petits foyers d'hépatisation pulmonaire. Ceux-ci et les ganglions tuméfiés contenaient toujours des bacilles acido-résistants caractéristiques, en petits amas et rares. Il fallait les rechercher longuement. »

Dans une autre série d'expériences, M. le P^r Calmette et J. Valtis ont pu mettre en évidence des éléments filtrables, dans le pus d'un ganglion mésentérique caséux d'un singe mort de tuberculose. Le filtrat de ce pus, comme celui des produits d'expectoration étudiés précédemment, ne renfermait aucune granulation visible à l'examen microscopique du culot de centrifugation et son ensemencement sur les divers milieux est toujours resté stérile.

Inoculé sous la peau de cobayes, il a déterminé des lésions analogues à celles produites par le filtrat des crachats autolysés et en plus des petits tubercules pulmonaires typiques, contenant des bacilles.

Enfin, dans une troisième série d'expériences, M. le P^r Calmette et J. Valtis ont filtré des cultures en milieu glyciné âgées de 3 à 8 semaines et ils en ont obtenu des filtrats ne contenant aucune granulation visible au microscope, aucun germe

cultivable mais qui, inoculés aux cobayes, produisaient constamment des lésions analogues à celles qu'ils ont précédemment décrites.

En variant les voies d'inoculation des filtrats, ils ont aussi constaté l'existence de ces éléments filtrables du bacille tuberculeux dans la rate des lapins expérimentalement injectés par voie intraveineuse avec des doses relativement minimales de bacilles tuberculeux bovins. Le produit de filtration, sur bougie Chamberland L2, de cet organe finement broyé dès le quatorzième jour après l'inoculation (alors qu'il ne présente encore aucune lésion macroscopiquement visible) et inoculé au cobaye, provoque des lésions anatomiques analogues à celles obtenues par l'inoculation des filtrats des autres produits tuberculeux.

J. Valtis, L. Nègre, A. Boquet et Mlle Certonciny, ont constaté que, après inoculation de filtrats de culture par voie péritonéale, les bacilles acido-résistants, issus des éléments filtrables du bacille de Koch, apparaissent dans l'épiploon et dans les ganglions épiploïques trois jours après l'inoculation. On les y trouve après une longue recherche, disposés en amas. À côté des éléments acido-résistants typiques, on trouve des éléments de mêmes dimensions et de même forme ou plus courts et granuleux, teints en bleu par le colorant du fond.

Dans un même laps de temps sont apparus des bacilles acido-résistants typiques dans les ganglions des cobayes inoculés par J. Valtis dans la cavité

péritonéale avec du filtrat d'un ganglion tuberculeux d'enfant.

J. Valtis avec Mlle J. Missiewicz ont recherché les éléments filtrables du bacille de Koch pendant la période menstruelle des femmes atteintes de tuberculose pulmonaire apyrétique et sans signes d'évolution aiguë ; sur 5 cas, deux ont été positifs. Après l'inoculation du filtrat, ils ont constaté chez les cobayes la forme de tuberculose résultant de l'inoculation d'éléments filtrables du bacille de Koch.

Les faits énoncés en 1910 par Fontès se trouvent donc pleinement confirmés par les expériences de M. le Pr Calmette et J. Valtis, « expériences qui, disent les auteurs, ont permis d'établir que les filtrats de cultures des crachats et de pus tuberculeux, renferment des éléments qui, quoique invisibles et jusqu'à présent non cultivables dans les milieux que nous avons utilisés, sont virulents et tuberculigènes ».

« Ces éléments, inoculés aux cobayes, déterminent dans le système lymphatique ganglionnaire, surtout au niveau des ganglions trachéo-bronchiques, des lésions de tuméfaction plus ou moins accusées. »

« Dans les frottis de ces ganglions, on peut déceler, à partir du premier mois après l'inoculation, mais seulement après une recherche longue et patiente, de rares formes bacillaires normales, acido-résistantes, tantôt isolées, tantôt groupées en amas. »

« Dans quelques cas, exceptionnellement rares, il arrive qu'on obtienne des lésions qui se rapprochent de la tuberculose classique en ce sens qu'on trouve à l'autopsie des lésions expérimentales nodulaires et caséeuses habituelles, mais celles-ci sont très discrètes, souvent limitées à un seul organe (poumon ou rate) alors que, comme dans le type précédent, on constate l'absence de tout chancre au point inoculé. »

TRAVAUX DE H. DURAND.
(1924)

Presque à la même époque, H. Durand et Vaudremer, ayant inoculé le filtrat sur L3 de pus d'abcès froid dans le péritoine d'un cobaye à six reprises différentes, ont déterminé chez ce cobaye une orchite avec présence de bacilles de Koch typiques.

1 cc. de ce pus passé à deux cobayes neufs leur a donné, contrairement aux autres auteurs, *un chancre d'inoculation typique avec ganglion satellite*. Ces auteurs disent, même, avoir obtenu une culture composée de bacilles acido-résistants en ensemençant le filtrat sur L3 (éprouvé) du pus d'un de ces chancres, émulsionné de 5 cc. d'eau physiologique : 42 jours après l'inoculation, H. Durand, R. Kourilsky et Benda ont obtenu chez un de ces cobayes des lésions classiques de tuberculose expérimentale.

H. Durand et Charchanski se sont ensuite adressés

à un filtrat sur L3 de liquide de pleurésie sérofibrineuse. Dans un ganglion juxtasplénique caséeux du cobaye sacrifié 3 semaines plus tard et ne présentant aucune autre lésion, les auteurs ont trouvé des bacilles tuberculeux communs.

Enfin, H. Durand, Oury et Benda, ayant inoculé à plusieurs reprises des filtrats sur L3 de produits tuberculeux humains, ont déterminé chez un de ces cobayes inoculés des lésions caséuses pulmonaires et des hypertrophies ganglionnaires bacillifères.

TRAVAUX DE F. ARLOING, DUFOURT, MALATRE (DE LYON)
(1925)

Leurs expériences ont porté sur des filtrats sur L3 de 30 lésions tuberculeuses humaines avec lesquels de nombreux animaux ont été inoculés par voie sous-cutanée.

Des animaux en expérience, Arloing, Dufourt et Malatre ont pu isoler trois principaux types anatomocliniques d'infection expérimentale provoqués par les éléments filtrables du bacille de Koch.

Dans aucune de ces formes, il ne s'est produit de chancre d'inoculation et d'adénopathie satellite caséuse.

Dans une première forme, la plus fréquente (14 cas sur 30), si on laisse évoluer, on voit survenir au bout de quelques mois une cachexie progressive. Les animaux meurent squelettiques. A l'autopsie

on ne rencontre ni lésions caséeuses ni granulations.

Les ganglions sont tantôt normaux, tantôt légèrement augmentés de volume. L'histologie n'y montre pas de lésions spécifiques mais dans les frottis faits avec le suc ganglionnaire, on décèle par la coloration de Ziehl-Neelsen de nombreux bacilles acido-résistants typiques. Dans un seul cas, où l'infection ganglionnaire était particulièrement intense, ils ont pu découvrir des bacilles dans les frottis de rate. Les frottis des autres viscères ont été négatifs.

Dans une deuxième forme (très rare : 2 cas sur 16), ils ont obtenu des lésions nodulaires et caséeuses des ganglions et des viscères. Cette forme est mortelle, à marche progressive, avec quelques lésions caséeuses discrètes dans les ganglions et dans les viscères.

Dans une troisième forme, éphémère, bénigne, non mortelle, vue aussi par H. Durand, Oury et Benda, l'infection ne se traduit que par l'apparition temporaire de l'allergie tuberculinique ; si on sacrifie les animaux, on ne trouve ni bacilles ni lésions. Pour ces auteurs, il s'agit là d'une infection passagère peu durable, cessant avec la destruction dans l'organisme des virus filtrables qu'ils qualifient dans ce cas de « virus labiles ».

Ainsi donc, la tuberculisation expérimentale des cobayes par le virus filtrant est dans beaucoup de cas d'un caractère tout spécial. Elle n'aboutit pas

durant le temps de survie des animaux à l'édification des lésions caséuses ou nodulaires classiques mais se présente comme une infection atténuée, localisée au système lymphatique et accessoirement à ses dépendances avec cachexie profonde. Ces ganglions sont caractérisés au point de vue histologique par l'absence de caséification et des lésions tuber. spécifiques et par la prolifération de cellules du reticulum et de la trame conjonctive (F. Arloing, Favre; A. Josserand et J. Charachon.

D. Vanucci, en Italie, inocule dans le péritoine des cobayes du filtrat sur Berkefeld et Lilliput W des produits tuberculeux et réussit à produire chez quelques-uns de ces animaux des lésions présentant les caractères histologiques de tubercules avec présence de bacilles.

Carlo Verdina, partant de filtrats sur L3 de divers produits tuberculeux, a provoqué chez des cobayes inoculés avec ces filtrats des tuméfactions ganglionnaires, surtout Tr. bronchiques dans lesquelles on trouvait des bacilles qui,ensemencés sur les milieux glycerinés, ont donné naissance à des colonies de b. tuberculeux typiques.

Titu Vasiliu et Op. Iriminoiu ont inoculé chez des cobayes, soit par voie sous cutanée, soit péritonéale, des filtrats sur L3 des cultures récentes de crachatsensemencés sur Pétroff et d'organes d'un cobaye tuberculisé avec un lymphogranulomatome et des produits tuberculeux humains. A l'autopsie de ces animaux, pratiquée deux mois après l'inocu-

lation, ces auteurs ont constaté une hypertrophie de ganglions abdominaux et T. B. sans caséification, avec présence dans les frottis de nombreux bacilles acido résistants. Chez un de ces cobayes inoculé dans le péritoine, en plus des lésions ganglionnaires, la rate était tuméfiée et présentait des nodules bacillifères,

T. Veber inocule des cobayes avec du filtrat sur L2 de liquide de pyopneumothorax. Quatre mois après l'inoculation les animaux sont morts sans présenter de chancre d'inoculation ni de réaction ganglionnaire satellite, mais leurs ganglions T. B. étaient tuméfiés et contenaient des bacilles caractéristiques.

Bonciu et Jonesco inoculent dans le péritoine des cobayes du sang filtré provenant de tuberculeux pulmonaires en poussée fébrile et de sujets atteints de méningite tuberculeuse.

Sur 8 cobayes inoculés, deux ont présenté la maladie et lésions caractéristiques des animaux inoculés avec les formes filtrables du B. K.

Armand Delille, A. Saenz et G. Bertrand ont recherché les éléments filtrables dans le sang d'enfants atteints de granulie. Dans le cas d'un enfant de 9 ans 1/2 atteint de granulie, le sang circulant inoculé au cobaye a provoqué une infection tuberculeuse classique ; le sang filtré à deux reprises sur L2 a produit chez le cobaye la forme atypique de tuberculose analogue à celle que provoquent les éléments filtrables du bacille de Koch, avec pré-

sence de bacilles acido-résistants dans les lésions ganglionnaires.

P. Nelis, dans le laboratoire de M. le Pr. Calmette, a filtré sur bougie L2 deux échantillons différents d'urine bacillifère provenant de tuberculeux rénaux.

Chez 3 cobayes morts 15 jours et 30 jours après l'inoculation du filtrat, P. Nelis a trouvé des ganglions inguinaux lombaires et T. B. tuméfiés et contenant des bacilles acido-résistants typiques sans autre lésion macroscopique.

Dans le même laboratoire également, Nasta inocule sous la peau ou dans le péritoine de cobayes du filtrat sur L2 de deux échantillons de liquides de pleurésie séro-fibrineuse. Sur 7 cobayes inoculés, trois présentent dans leurs ganglions F. B. hypertrophiés des bacilles de Koch acido-résistants typiques.

A. Saenz, partant d'un filtrat d'organes tuberculeux, a obtenu au premier passage chez le cobaye la tuméfaction ganglionnaire qui, avec la présence de bacilles acido-résistants, caractérise l'infection particulière provoquée par des éléments filtrables du bacille de Koch. Puis, par réinoculations successives, il a reproduit au 3^e passage une tuberculose généralisée typique.

E. Sergent et D. Priboiano ont obtenu dans deux cas sur quatre, par l'inoculation au cobaye, du liquide filtré d'ascite de la cirrhose atrophique ascitogène de Laënnec, des lésions comparables à celles qui sont provoquées par l'ultravirus tuberculeux,

D'autre part, F. de Potter (de Gand) a filtré sur L2 des cultures de B. de Koch aviaire et a inoculé les filtrats à des poules. Les injections sous-cutanées ou intraveineuses de faibles quantités de filtrat : 10 à 20 cc. sont restées négatives. Par contre, l'injection intraveineuse à 4 poules de 40 à 50 cc. de filtrat a déterminé chez deux d'entre elles l'apparition de lésions tuberculeuses, l'une présentait une infiltration tuberculeuse de tout le mésentère et des lésions de la rate et du poumon ; l'autre, quelques rares tubercules sur les poumons contenant des bacilles acido-résistants typiques.

Fontès (Rio de Janeiro) lui-même, a apporté à l'Union I. C. T. les résultats de ses nouvelles recherches qui confirment ses anciennes expériences ainsi que les conclusions formulées par M. Calmette.

En outre, des résultats positifs ont été obtenus par les auteurs suivants :

Mlle Tougounoff, J. Van Beneden, Ad. Canelli et L. Bosco, Cleaveland Floyd et Margaret Chase Har-
rick, Ralph. R. Mellon et Eliz Jost, Sylvio Torrès et Taylor Mello, Guisepe Vascellari, Lydia Rabino-
witch-Kempner, O. Kasagrandi, Lesbouyries et Verge, F. R. Partearroyo, Saladino Cramarosa, Boc-
chini, H. C. Sweany, Zuccola, Ottolenghi, Sterling,
Okumiewski de Varsovie, Lange Ludwig, de Ber-
lin, Weichardt, d'Allemagne, Kimla, de Prague,
Loffreda, Martinalli, Nasso, Giuseppe Gardhenghi,
Honly de Prague, Rossi, Popper et Railleany,
M. Lougue.

Lucksch (Prague), tend à affirmer l'existence de formes filtrables du B. K. par analogie à d'autres maladies où l'on trouve des éléments filtrables invisibles à côté de formes classiques.

Kirchner (Hambourg), sur de nombreuses expériences sur des cobayes, a trouvé, après une longue recherche, de très rares bacilles acido-résistants dans les frottis des ganglions.

I. — Travaux sur les propriétés biologiques de l'Ultravirus tuberculeux

L'intradermo-réaction à la tuberculine.

Déjà en 1921, Mac Junkin a étudié cette réaction chez des cobayes inoculés avec un filtrat d'exsudat péritonéal obtenu par injection massive d'une suspension de B. K. dans le péritoine d'un cobaye tuberculisé 35 jours auparavant par inoculation intra-péritonéale.

Cet auteur constata que le cobaye neuf inoculé avec ce filtrat devenait sensible à la tuberculine dans le même délai environ que devient sensible à la tuberculine un cobaye tuberculisé avec des bacilles de Koch normaux.

J. Paraf a fait en 1925 des constatations analogues.

Le Pr. Calmette, J. Valtis, A. Boquet et L. Nègre, reprenant les expériences des auteurs précédents montrent, comme Fontès l'avait déjà signalé, que

les cobayes neufs, inoculés soit par voie sous-cutanée, soit par voie péritonéale, avec des filtrats, deviennent irrégulièrement et passagèrement sensibles à la tuberculine.

F. Arloing et A. Dufourt ont observé des différences suivant les formes anatomo-cliniques isolées par eux et selon les dilutions de tuberculine employées.

a) Dans la forme caséreuse, mortelle, ainsi que dans la forme cachectisante habituelle, l'intradermo-réaction à la tuberculine à 1 % devient positive après une période antiallergique de 20 jours. L'état allergique dure 60 à 90 jours. Or, même délai d'apparition que chez les cobayes inoculés avec des B. K. habituels, avec cette différence que la durée de l'état d'allergie dans le premier cas (filtrats) est évaluée par les auteurs à 60-90 jours tandis que la durée de l'état d'allergie, en cas de lésions de tuberculose habituelle, est indéfinie.

Avec des dilutions plus fortes : 1 p. 50, 1 p. 25 et 1 p. 10, la réaction est fortement positive dans ses deux formes (caséreuse et cachectisante).

b) Dans la forme curable éphémère, sans lésion et sans bacille (c'est-à dire chez les animaux où l'infection ne traduit sa présence que par une tuberculino-réaction positive temporaire), les animaux inoculés réagissent aussi à la tuberculine, mais après une période antiallergique plus longue que dans les 2 formes précédentes (24 jours). D'autre part, l'état d'allergie dure 45 jours au lieu de 60-90 dans les

deux autres formes et avec des dilutions à 1 p. 50, 1 p. 25 et 1 p. 10 (qui, d'ailleurs, deviennent l'une après l'autre assez rapidement insuffisantes pour donner une intradermoréaction positive). Par contre, avec des dilutions à 1 %, ces auteurs n'ont pas obtenu de réactions positives.

Il s'agit là, d'après ces auteurs, d'une infection à ultra-virus labile (1).

c) Chez les cobayes inoculés avec des filtrats préalablement exposés aux courants électriques de basse et de haute tension et aux rayons ultra-violet, une sensibilité à la tuberculine est obtenue, mais avec des dilutions à 1 p. 25 et à 1 p. 10 et moins avec des dilutions à 1 p. 50 ; nullement, avec des dilutions à 1 %, comme dans la forme éphémère curable.

Après courant électrique de basse tension, la période antiallergique est de 31 jours et l'état d'allergie de 30 jours ;

Après courant électrique de haute tension, la période antiallergique est de 40 jours et l'état d'allergie de 22 jours :

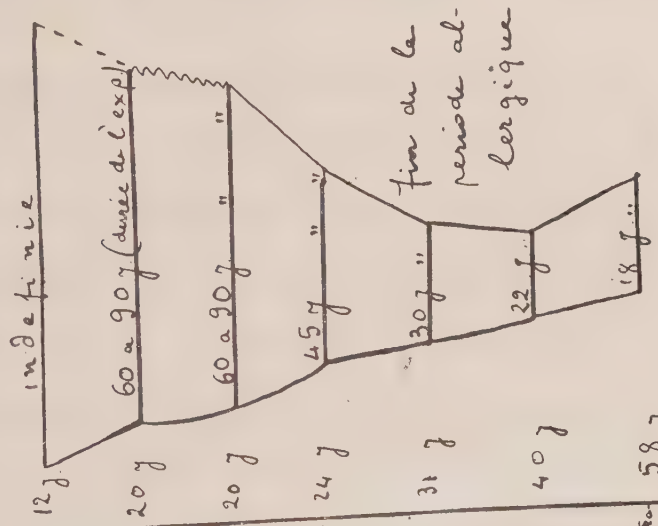
Enfin, après rayons ultra-violet, la période antiallergique est de 58 jours et l'état d'allergie de 18 jours.

Ces auteurs ont résumé dans le tableau suivant les résultats de leurs recherches.

1. Sous ce nom, ces auteurs désignent un filtrat capable d'éveiller d'une façon temporaire l'allergie tuberculinique et de disparaître de l'organisme auquel il a été inoculé.

Virus tuberculeux filtrant

Inoculation de bacilles tuberculeux normaux A.R	Periode allergique					temoins	
	12 g	20 g	20 g	24 g	31 g	40 g	58 g
I Forme caseuse	12 g	20 g	20 g	24 g	31 g	40 g	58 g
II F. cachectisante	12 g	20 g	20 g	24 g	31 g	40 g	58 g
III F. curable ephemere	12 g	20 g	20 g	24 g	31 g	40 g	58 g
ajapres d'electrique Basse tension	12 g	20 g	20 g	24 g	31 g	40 g	58 g
6) apres d'electrique haute tension	12 g	20 g	20 g	24 g	31 g	40 g	58 g
1) Apres Rayons ultra- violet	12 g	20 g	20 g	24 g	31 g	40 g	58 g



(Azloing, Dufout & Malatire)

On voit que la réaction est toujours positive d'après ces auteurs, mais avec quelques différences selon les dilutions employées et les formes anatomocliniques avec lesquelles on a à faire.

Kirchner (Hambourg), a vu dans ses nombreuses expériences sur des cobayes, un certain pourcentage de réactions à la tuberculine.

PHÉNOMÈNE DE KOCH.

R. Debré, M. Lelong et H. Bonnet ont obtenu, par injection, puis réinjection après un intervalle de 25 jours, de filtrats de cultures de B. K., un phénomène cutané nécrotique analogue au phénomène d'Arthus ou au phénomène de Koch. Alors qu'après la première injection sous-cutanée aucun phénomène ni local ni général ne fut observé, quelques jours après la seconde les cobayes ont présenté, sans réaction générale appréciable, un très gros œdème local dont le centre a donné une escarre. Au même moment, ces animaux ont réagi positivement à la tuberculine par intradermo-réaction. Chez l'un d'eux, qui a été sacrifié, les auteurs n'ont trouvé aucune lésion autre que la lésion cutanée.

J. Valtis, A. Saenz et S. Monaldi confirmèrent les résultats des auteurs précédents sur la production d'un phénomène de Koch par l'injection sous-cutanée à 25 jours d'intervalle de filtrats de cultures de Bacilles de Koch.

Ces auteurs ont pu mettre en évidence le même phénomène non plus sur des cobayes sensibilisés par des filtrats, mais sur des cobayes déjà tuberculeux. Dans 3 cas sur 4, ils ont obtenu un phénomène de Koch typique par inoculation hypodermique à des cobayes tuberculeux de filtrats provenant de cultures de B. de Koch ou de produits pathologiques tuberculeux.

Van Beneden, simultanément, a obtenu le phénomène cutané nécrotique, soit comme Debré et ses collaborateurs, à la suite de deux inoculations d'ultravirus tuberculeux contenu dans deux véhicules liquides différents (filtrats d'épanchement pleurétique et d'expectoration), soit comme Valtis, Saenz, Monaldi, à la suite d'une injection de filtrats de produits pathologiques ou de cultures à des cobayes tuberculeux.

L'INTRADERMO-RÉACTION AUX FILTRATS TUBERCULEUX.

Mantoux et J. Paraf ont, les premiers, étudié en 1926 les réactions cutanées provoquées par injection dans le derme d'un filtrat sur bougie, de culture du bacille de Koch en bouillon glyciné, soumis à l'ébullition au bain marie pendant une demi heure. Ils ont, employé chez le cobaye le liquide pur et dilué au 1/10^e, chez l'homme dilué au 1/100^e et au 1/1000^e en injection intra-dermique de 1 cc³. Ils ont pratiqué en même temps une intradermo-réaction à

la tuberculine (0,1 cc³) d'une dilution au 1/1000^e pour l'homme et au 1/100^e pour le cobaye :

Chez le cobaye sain et le nourrisson sain à cuti-réaction négative, l'injection intradermique de filtrat pur ou dilué ne provoque aucune réaction immédiate ou tardive.

Chez le cobaye tuberculeux ou le nourrisson contaminé et l'homme adulte à cuti-réaction positive, la même inoculation est suivie de l'apparition, 24 heures après la piqure, d'une réaction érythémato-papuleuse absolument identique à celle de l'intradermo-réaction tuberculinique.

Tout se passe au point de vue des réactions cutanées comme si le filtrat ne contenait que de la tuberculine à une dilution variable. Les formes filtrables des corps bacillaires ne manifestent leur présence par aucune réaction immédiate ou tardive.

Popper et Raillano ont étudié comparativement sur des cobayes inoculés avec des filtrats sur bougie L3 des produits tuberculeux, la réaction d'allergie à la suite d'injection intradermique de ces mêmes filtrats chauffés pendant une heure à 60° et de tuberculine.

Les auteurs ont constaté que les réactions au filtrat tuberculeux chauffés apparaissent plus tôt (11 et 30° jour) que les réactions à la tuberculine ; gagnent rapidement en intensité et sont manifestes, au moment de l'apparition de l'allergie tuberculinique (24° et 50° j.) après l'inoculation de produits tuberculeux filtrés). L'intradermo-réaction avec des

filtrats chauffés pratiquée en série chez les cobayes normaux, n'a donné aucun résultat positif.

D'après ces résultats, ces auteurs seraient tentés d'attribuer une valeur différente à ces deux réactions : à la période d'intradermo-réaction positive pour le filtrat, correspondrait la multiplication des formes filtrables dans l'organisme du cobaye avant leur transformation en bacilles acido-résistants et tuberculigènes, qui serait révélée par l'apparition de l'allergie tuberculinique. La réaction positive avec un filtrat pourrait, par conséquent, être considérée comme le signe révélateur d'une infection activée par virus filtrant.

Chez 3 des cobayes ci-dessus infectés avec du virus filtrant tuberculeux, ces auteurs ont pu observer la disparition progressive des réactions allergiques avec récupération d'un état général parfait, signe, d'après les auteurs, d'infection avec virus tuberculeux labile d'Arlong et Dufour. La disparition de l'allergie à la tuberculine (57 jours après l'infection) a précédé de quelques jours la disparition de l'allergie aux filtrats tuberculeux. Après disparition de leur allergie aux filtrats tuberculeux chauffés et à la tuberculine, 2 de ces cobayes ont été éprouvés par réinoculation intrapéritonéale de 120 B. K. environ : les cobayes redeviennent sensibles à la tuberculine le 10^e jour, et aux filtrats le 14^e jour et ont succombé dans la cachexie, l'un d'eux en 35 jours avec des lésions caséuses presque dans tous les viscères.

Un troisième cobaye du même lot, préparé dans les mêmes conditions mais non éprouvé, n'a réagi ni aux filtrats ni à la tuberculine ; à l'autopsie il fut trouvé indemne de lésions et de bacilles de Koch. Un cobaye témoin qui n'avait reçu que des bacilles d'épreuve devint sensible à la tuberculine mais non aux filtrats ; il mourut le 34^e jour avec les mêmes lésions généralisées que les deux premiers.

Après leurs expériences sur les animaux, Popper, Slobosiano et Raileano ont pratiqué des intradermo-réactions avec du filtrat chauffé de pleurésie purulente chez 45 enfants nouveaux-nés. Chez 17 de ces enfants l'intradermo-réaction fut négative, chez 21 légèrement positive, et chez 7 positive. Quatre enfants parmi ces 7 ayant réagi positivement présentaient, en outre, une réaction à la tuberculine positive. Les mères des 7 enfants ayant réagi positivement au filtrat chauffé présentaient de même une réaction positive, mais aucune n'était cliniquement malade.

P. Nélis reprend l'expérience précédente sur des enfants nés de parents tuberculeux et présentant une cuti-réaction, négative. Nélis se sert pour l'intradermo-réaction, d'un filtrat (après 10 jours d'étuve à 37°) de la souche « Vallée » cultivé sur milieu Sauton. Le filtrat est chauffé à 70° pendant une heure.

Ces enfants, d'après Nélis se sont montrés très sensibles à l'intradermo-réaction pratiquée avec le filtrat alors que dans les mêmes conditions le ma-

lade tuberculeux adulte réagit beaucoup plus faiblement, en comparaison, à l'intradermo-réaction faite en même temps à la tuberculine. Toutefois Nélis ne se croit pas autorisé à conclure que les enfants ayant présenté des intradermo-réactions aux filtrats positives sont infectés par les éléments filtrables du B. K. non plus qu'il existe dans le filtrat une substance différente de la tuberculine à laquelle on pourrait attribuer les réactions obtenues.

Vaudremer pense que s'il est impossible de faire la preuve que les enfants observés par Nélis sont tuberculeux, les intradermo-réactions doivent, cependant, révéler une infection.

Enfin Popper et C. Raileano, dans une dernière série d'expériences, ont utilisé pour l'intradermo-réaction le filtrat sur bougie Chamberland L3 inactivé par un chauffage à 60° et 2 gr. de bacilles tuberculeux d'une culture sur milieux Petragnani de 60 jours, délayés dans 100 cc. d'eau physiologique glycinée à 0,5 %.

Chez 4 cobayes infectés par voie sous-cutanée avec un filtrat de culture bacillaire, ces auteurs ont pratiqué tous les 3 jours comparativement l'intradermo-réaction avec ce filtrat et de la tuberculine à 1 %. Chez tous ces animaux, ces réactions au filtrat se montrèrent positives dès le 13^e jour de l'infection, tandis que la réaction à la tuberculine ne fut positive qu'à partir du 45^e jour ; 28 jours après l'infection, tandis que la réaction au filtrat était positive, une série d'intradermo réactions à la tuberculine

concentrée (1 p. 10, 1 p. 20, 1 p. 50) étaient négatives.

Stephan Sterling-Okuwiski d'autre part a étudié l'action sur divers sujets d'un filtrat obtenu à partir de ganglions trachéo-bronchiques de sujets tuberculeux dont l'activité était vérifiée sur des animaux de Laboratoire.

Les injections intradermiques (1 p. 1000) et les cuti-réactions (sol. à 1 p. 2 dans la glycérine) pratiquées avec le filtrat, négatives chez les individus sains, ont donné des résultats positifs chez les malades tuberculeux. L'intradermo-réaction du filtrat a été positive dans des cas où la réaction de Pirquet restait négative.

Les injections intradermiques de 0,1 cc. de filtrat en solution à 1 p. 2 provoquent parfois une réaction locale aussi bien chez les sujets sains que chez les malades non tuberculeux.

Enfin, Arloing et Dufour, A. Jossierand et Charachon ont constaté que les filtrats non chauffés provenant de certaines cultures de B. K. peuvent éveiller une cuti-réaction allergique positive dans certaines formes de tuberculose humaine de l'adulte. D'après ces auteurs, il existe un rapport inverse entre la gravité de l'évolution tuberculeuse avec la déchéance de l'état général et l'intensité de la cuti-réaction positive du filtrat. La cuti-réaction positive au filtrat paraît dépourvue de toute valeur spécifique quant au rôle possible joué par le virus tuberculeux filtrable ; par contre, elle semble comporter

une signification pronostique réelle, son atténuation et sa disparition sont plus précoces et plus marquées qu'avec la tuberculine chez les tuberculeux dont l'évolution s'aggrave.

L'IMMUNITÉ DUE A L'ULTRAVIRUS TUBERCULEUX.

MacJunkin, J. Paraf, à l'occasion de leurs travaux, avaient déjà constaté en plus un certain degré de résistance chez ces mêmes animaux aux épreuves virulentes de moyenne intensité.

Le Pr. Calmette, J. Valtis, A. Boquet, L. Nègre, pensent aussi que les éléments filtrables provenant d'exsudats péritonéaux puissent conférer aux animaux inoculés un certain degré de résistance aux épreuves virulentes pourvu que celles-ci ne soient pas trop massives. Cette résistance paraît liée d'après ces auteurs, à la présence de lésions tuberculeuses atypiques engendrées par les formes filtrables du bacille de Koch.

Par contre, J. Valtis et A. Saenz ont vu que cette résistance est beaucoup plus faible chez les jeunes cobayes inoculés avec des éléments filtrables du B. K. issus de culture en voile jeune du B. K. bovin.

F. Arloing, L. Thévenot, A. Dufourt et Malatre ont fait des constatations affirmatives.

Des cobayes, après avoir reçu une injection de filtrat de produits tuberculeux, s'étaient montrés

notablement réfractaires à une épreuve par un bacille tuberculeux virulent rapidement mortel pour les témoins.

1^o Filtrat de lésions caséeuses ganglionnaires infantiles (cas négatif : mort de tuberculose généralisée des témoins n'ayant jamais reçu de filtrats et des cobayes préparés avec filtrats).

2^o Filtrat de crachats tuberculeux : Résistance certaine, dose d'épreuve 1 mg. Survie de tous les préparés pendant un délai de 11 mois, mais porteurs de lésions ganglionnaires.

3^o Filtrat d'urines tuberculeuses : Résistance remarquable quoique incomplète, lésions ganglionnaires très discrètes localisées, sans comparaison possible sous le rapport d'intensité avec celle des témoins.

4^o Filtrats de cultures : Résistance presque absolue, 9 cobayes sur 10 à l'autopsie ne présentaient aucune lésion ni inclusion bacillaire. Un seul avait quelques ganglions inguinaux hypertrophiés avec point caséifié bacillifère, un ganglion lombaire non bacillifère, un petit nodule à la rate.

Enfin, Arloing et Thévenot ont constaté qu'une seule injection de filtrat de 5 cc., faite de 4-8 mois avant l'infection d'épreuve, se montre inefficace. Si, après l'inoculation d'épreuve de 1/100 mg. de bacilles humains virulents, on injecte aux cobayes par doses fractionnées réparties en 1 mois, 15, 23 ou 28 cc. de filtrat, les animaux traités survivent de 4 à 8 mois alors que les témoins succombent en

3 mois environ avec d'énormes lésions généralisées. Les animaux traités ne présentent que des lésions minimales.

Arloing et Thévenot concluent que le virus tuberculeux filtrant peut, dans certaines conditions et d'une manière manifeste, s'opposer à l'infection par un bacille tuberculeux acido-résistant normal, même très virulent. La résistance conférée est d'autant plus marquée que les injections de virus filtrant sont plus souvent et plus longtemps répétées. Les effets du virus filtrant sont dominés par la notion de l'activité du virus dont on peut mesurer les variabilités de la virulence par le moment d'apparition de l'intensité de l'allergie tuberculinique.

J. Valtis a même observé dans une série d'expériences que l'inoculation chez les ovins, soit par voie veineuse, soit par voie sous-cutanée, des filtrats de cultures sur milieu Sauton âgées de 6 jours, provoque chez les animaux l'apparition d'anticorps spécifiques décelables par la méthode de la déviation du complément avec l'antigène tuberculeux de Boquet et Nègre.

J. Valtis et L. Lacomme ont trouvé des anticorps dans les organes de 15 fœtus ou enfants issus de mères tuberculeuses.

LES MODIFICATIONS SANGUINES
CHEZ LES ANIMAUX INOCULÉS AVEC DES FILTRATS.

T. de Sanctis Monaldi a observé que les filtrats de bacilles tuberculeux agissent sur la formule hémoleucocytaire en déterminant chez le cobaye une légère anémie du type secondaire, une diminution des leucocytes neutrophiles et éosinophiles et une augmentation des lymphocytes et monocytes avec déviation à gauche de la formule d'Arneth.

Ces modifications paraissent bien dues au virus filtrant tuberculeux, puisque ni la tuberculine filtrée, ni la tuberculine centrifugée et décantée, ni le filtrat chauffé à 80° ne sont capables de les reproduire.

Les changements temporaires provoqués dans la formule hémoleucocytaire par l'injection du culot de centrifugation de la tuberculine peuvent être attribués aux corps et débris bacillaires contenus dans cette substance.

Nasta et Blechmann ont constaté que l'infection par le virus tuberculeux filtrable détermine des modifications du nombre de leucocytes et de la formule leucocytaire semblables en beaucoup de points à celles que les mêmes auteurs ont trouvées chez le cobaye tuberculeux.

La leucocytose suit une marche ascendante progressive.

La formule leucocytaire est caractérisée par une

polynucléose s'élevant jusqu'à 65 à 68 % et par une diminution des éosinophiles allant jusqu'à 2 % et parfois jusqu'à une disparition complète passagère.

La réinfection détermine, comme chez le cobaye tuberculeux, une ascension brusque et passagère du nombre total des leucocytes et une augmentation de la proportion de polynucléaires. Ces modifications ne peuvent pas être reproduites par l'injection de filtrats stérilisés par la chaleur.

III. — La découverte des éléments filtrables du B. K. et le problème de l'hérédité tuberculeuse.

En France, l'hérédité de graine est considérée comme pratiquement négligeable : Pour Pehu et Chalier il y aurait en tout 51 cas connus de tuberculose congénitale authentique. Pour Whitmann et Greene, 113 cas.

En Allemagne, Suède, où la doctrine de la tuberculose congénitale latente de Baumgarten règne dans les esprits, l'hérédité de graine est considérée presque comme constante.

Des travaux qui paraissaient clore cette question ont été repris en France récemment par R. Debré et M. Lelong à l'Institut d'Hygiène, travaux confirmés par E. Sergent, H. Durand et Benda.

R. Debré et M. Lelong ont inoculé à 200 cobayes et examiné directement les organes de 15 enfants

mort-nés et nouveau nés issus de tuberculeuses, séparés immédiatement à la naissance et morts peu après.

E. Sergent, H. Durand et Benda ont inoculé à des cobayes les organes de 13 nouveau-nés ou fœtus de tuberculeuses.

Tous les examens directs et les inoculations sont restés négatifs. Pas de B. K. à l'examen direct, pas de tuberculose classique chez les cobayes inoculés avec ces organes.

De même, pas de lésions tuberculeuses, pas de B. K., pas de signe de passage de leucocytes à l'examen direct de 28 placentas de femmes tuberculeuses, pas de tuberculose classique chez 88 cobayes inoculés par Debré et Lelong avec ces 18 placentas.

Enfin l'inoculation, par ces derniers auteurs, du sang du cordon de 10 femmes tuberculeuses à 19 cobayes, est restée négative.

L'infection tuberculeuse atypique provoquée par les éléments filtrables de B. K. n'étant pas encore connue, une conclusion s'imposait : le B. K. ne traverse pas le placenta sain, l'hérédité de graine n'existe pas hormis les cas exceptionnels de tuberculose congénitale attestée par la présence des lésions tuberculeuses caractéristiques à la naissance : En d'autres termes, l'enfant issu de tuberculeuse est, dans l'immense majorité des cas, sain, à la naissance.

Cependant, certains auteurs avaient observé que des enfants nés de mères tuberculeuses, et séparés d'elles immédiatement après la naissance, meurent

dans les premières semaines de leur vie sans présenter d'autre symptôme morbide qu'une cachéxie lente et progressive qui les conduit à la mort. À l'autopsie de ces « morts inexplicables » (Léon Bernard, Debré et Lelong), de ces « syndromes de dénutrition progressive » (Couvelaire), on ne trouve aucune lésion apparente ; Couvelaire avait évalué dans son service, en 1923, la proportion de ces cas au taux de 38 %.

Quant à la question du terrain :

Pour Virchow, Peter, Landouzy, Marfan, Cornet, Beitzke, Schlossmann, etc..., les enfants nés de parents tuberculeux sont plus aptes à faire des tuberculoses évolutives lorsqu'ils sont contaminés.

Pour Beibmayr, Maxon King, Turban, Von Buch, Reiche, Carshmann, Zadek, Krause, Drollet, Sabourin, etc..., ces enfants jouissent, au contraire, d'une immunité relative.

Pour L. Bernard et d'autres auteurs, les enfants de mères tuberculeuses ne sont ni prédisposés ni immunisés contre la tuberculose.

La grande notion de l'existence de formes filtrantes du B. K. capables de provoquer chez le cobaye une infection bacillaire atypique, intervient.

S'il existe des éléments tuberculeux filtrants à travers les filtres artificiels, des auteurs se sont demandé si ces mêmes éléments ne pouvaient également traverser le placenta maternel et quel pouvait être le rôle de ces éléments dans l'hérédité tuberculeuse.

Les « morts inexplicées » ou ces « syndromes de dénutrition progressive » ne pourraient-ils avoir un rapprochement étiologique avec ces nouvelles formes du bacille tuberculeux ?

Ces éléments filtrables du B. K. qui traversent les bougies poreuses ne seraient-ils pas capables de traverser aussi le placenta sain de mère tuberculeuse et déterminer chez le fœtus une infection tuberculeuse à forme cachectisante comparable à celle provoquée chez les animaux d'expériences inoculés avec ces éléments filtrants ? Enfin quelle influence humorale pourraient exercer ces éléments filtrants du B. K. sur l'organisme des enfants issus de tuberculeuses ?

Voici les faits expérimentaux :

Ce sont le Pr. Calmette, J. Valtis, L. Nègre et A. Boquet qui ont fait en 1925 la première démonstration d'infection fœtale par voie placentaire par les éléments filtrables du B. K. en utilisant des filtres d'exsudats péritonéaux tuberculeux ou des filtres de culture.

Voici leur communication à l'Académie des Sciences le 19 octobre 1925 :

I. — Deux cobayes femelles infectées de tuberculose reçoivent dans le péritoine 20 cc. d'une émulsion faite avec :

Bacilles tuberculeux bovins frais essorés.....	0 gr. 30
Eau physiologique stérile.....	40 cc.
Emulsion de mie de pain stérilisée.....	10 cc.
Glycérine stérile.....	10 cc.

après la mort de ces cobayes, qui survient en quelques heures, leur exsudat péritonéal est filtré à deux reprises sur bougie Chamberland L₂ sous pression de 40 cm. de Hg et le filtrat est injecté à 11 cobayes par voie sous-cutanée aux doses de 1 cc., 2 cc. et 8 cc. à 4 jours d'intervalle. Trois de ces animaux sont morts 8, 26 et 32 jours après la dernière injection ; ils ne présentaient *aucune lésion apparente, mais leurs ganglions trachéo-bronchiques hypertrophiés contenaient des bacilles de Koch acido-résistants.*

Un quatrième cobaye femelle, du même lot, a donné naissance 20 jours après la dernière injection de filtrat à deux jeunes dont l'un sacrifié après sa naissance présentait un ganglion mésentérique de la grosseur d'un pois contenant des bacilles de Koch typiques.

II. — Un voile de culture de bacilles tuberculeux bovins âgée de 20 jours et émulsionnée dans 50 cc. d'eau physiologique, est laissé 48 heures à 38° puis additionné de microbes du choléra des poules pour contrôler l'étanchéité du filtre et est filtré sur bougie L₂ dans les mêmes conditions que précédemment. Sa pureté étant vérifiée par la culture, ce filtrat est injecté à la dose de 20 cc. puis, 3 et 10 jours après, 15 et 10 cc. sous la peau d'un cobaye femelle en état de gestation. Huit jours après la dernière injection, cette femelle met bas 4 petits ; l'un d'eux est sacrifié immédiatement. On trouve à l'autopsie un ganglion hypertrophié sous le foie, autour des vais-

seaux porte et dans le frottis de ce ganglion, on découvre quelques amas de bacille de Koch.

Un mois après, Arloing et Dufourt communiquaient à la même Académie des Sciences qu'ils avaient trouvé des bacilles de Koch dans les ganglions lombaires d'un fœtus de cobaye dont la mère avait été inoculée avec le filtrat de pus d'un ganglion trachéo-bronchique prélevé sur un enfant mort de tuberculose.

J. Van Beneden, Lydia Rabinowitch-Kempner, V. de Bonnis, J. Nasso, Ang. Migliavacca, Lino Urizio, Ang. Musso en Italie ont répété les expériences de M. Calmette et de ses collaborateurs et celles d'Arloing et Dufourt et ont obtenu des résultats confirmatifs.

Expérimentalement, donc, le passage des éléments filtrables du B. K. à travers le placenta de cobayes en gestation a été réalisé.

En février 1926, F. Arloing et Dufourt communiquaient les premiers à l'Académie de Médecine un cas de transmission intra-utérine du virus tuberculeux d'une mère phtisique à son enfant né prématurément et qui, ayant été isolé dès sa naissance, était mort au bout d'un mois sans présenter de lésions apparentes. Mais le suc des ganglions mésentériques broyés de cet enfant, filtré et inoculé au cobaye, faisait apparaître, après deux mois, dans plusieurs groupes ganglionnaires de cet animal, des bacilles acido-résistants sans lésions visibles.

Il convient de noter ici que déjà Calmette, Guérin

et Debarde, Elisabert Prosper, avaient depuis longtemps, dans le service de Marfan, Nobécourt, Lereboullet, Mery et Debré, décelé souvent des B. K. virulents dans les ganglions mésentériques de jeunes enfants nés de mères tuberculeuses, enfants qui succombent dans les premiers jours ou dans les 3 ou 4 premiers mois de leur vie de débilité congénitale ou sans cause connue, sans présenter la moindre lésion tuberculeuse visible.

Après Arloing et Dufourt, le Professeur Calmette, J. Valtis et Lacomme ont entrepris, en janvier 1926, dans le service de M. Couvelaire, à la Maternité Baudelocque, et avec sa collaboration, des recherches sur les enfants ou fœtus nés de mères tuberculeuses et séparés immédiatement.

Voici la communication de ces auteurs à l'Académie des Sciences le 25 juin 1928 :

« Du 1^{er} janvier au 23 septembre 1926, 99 femmes tuberculeuses, pour lesquelles la séparation de la mère et de l'enfant avait été jugée nécessaire, sont venues accoucher ou avorter à la clinique Baudelocque. Sur les 100 enfants ou fœtus expulsés par ces 99 femmes, 3 fœtus ont été expulsés avant le sixième mois (avortement), 12 sont morts nés ou sont décédés quelques heures après leur naissance et 85 sont nés vivants et viables. Parmi ces derniers, 6 sont morts à la clinique, 3 par infection pulmonaire et 3 par dénutrition progressive.

Le déchet global fut donc de 21 enfants ou fœtus.

De ces 21 enfants ou fœtus, 10 seulement ont pu

être autopsiés et ont fait l'objet de nos recherches de laboratoire. Nous rapportons brièvement les résultats de celles-ci pour quelques-uns d'entre eux :

I. — Fœtus provenant d'un avortement au cinquième mois. La mère a fait, dès le début de la gestation, une poussée évolutive de tuberculose caverneuse avec laryngite tuberculeuse. Elle a succombé 4 mois après l'avortement.

L'autopsie du fœtus ne révèle de lésion visible dans aucun organe.

On ne trouve aucun bacille colorable par le procédé de Ziehl dans les frottis de foie, de rate, des ganglions coronaires et mésentériques. Un gros fragment de la rate est trituré avec du sable stérile, le suc décanté est inoculé à deux cobayes. L'un de ces animaux meurt après 23 jours, sans cause apparente et sans présenter de bacilles ; le second meurt après six semaines. L'examen minutieux, après écrasement d'un petit ganglion voisin du point d'inoculation, montre quelques bacilles de Koch typiques. Il n'y a cependant aucune lésion tuberculeuse.

La rate et les ganglions de ce cobaye sont inoculés à deux autres cobayes. L'un meurt après deux semaines. On trouve des bacilles colorables par le procédé de Ziehl sans lésion tuberculeuse dans les ganglions inguinaux qui sont très légèrement tuméfiés. L'autre meurt après 3 semaines. Les frottis de ses ganglions inguinaux écrasés montrent aussi des bacilles parfaitement nets.

Les ganglions mésentériques du même enfant sont

finement triturés au mortier avec du sable stérile et inoculés sous la peau de deux cobayes. L'un de ces animaux meurt 37 jours plus tard ; il ne présente de lésion tuberculeuse dans aucun organe mais les frottis du produit d'écrasement de ses ganglions inguinaux, légèrement augmentés de volume, montrent des bacilles de Koch typiques.

L'autre cobaye n'a succombé que six mois et trois jours après l'inoculation. Ses organes et ses ganglions paraissent indemnes, mais l'étude minutieuse du contenu des ganglions trachéo-bronchiques, qui sont un peu tuméfiés, montre des bacilles de Koch nombreux et bien colorés par le procédé de Ziehl.

Enfin un gros fragment du foie du même enfant est trituré et inoculé à deux cobayes. Chez l'un de ceux-ci, mort après 30 jours, on n'a pas pu trouver de bacilles, mais chez le second qui est mort après 43 jours, il y en avait dans les ganglions inguinaux et l'animal ne présentait aucune lésion tuberculeuse visible.

Par conséquent, la rate, le foie et les ganglions de ce fœtus étaient virulents sans qu'on pût y déceler à l'examen direct aucun bacille de Koch.

II. — Sur quatre enfants mort-nés de femmes tuberculeuses, dont *deux extraits par opération césarienne*, l'un avant, l'autre après la mort de la mère, nous avons trouvé chez trois d'entre eux des bacilles à l'examen direct du produit d'écrasement des ganglions coronnaires, mésentériques et du hile du foie. L'inoculation de la pulpe de ces ganglions

ainsi que du foie et de la rate a été positive pour les quatre enfants. Celle du filtrat sur bougie Chamberland L 2° de cette pulpe s'est montrée également positive pour *trois* enfants sur quatre.

III. — Deux enfants pesant l'un 3.420 gr., l'autre 2.000 gr. à la naissance, morts sans cause apparente, le premier à 18 jours (dénutrition), le deuxième à trois jours et dont les organes viscéraux et ganglionnaires, paraissant d'ailleurs absolument indemnes, ne contenaient aucun bacille de Koch visible, ont également fourni des résultats positifs, à la suite de l'inoculation au cobaye du produit de broyage de ces organes.

IV. — Enfin, deux autres enfants, nés de mères tuberculeuses et séparés dès leur naissance, morts de broncho-pneumonie l'un à 12 jours, l'autre à 32 jours, n'avaient, eux non plus, aucune lésion tuberculeuse apparente, ni aucun bacille colorable par le procédé de Ziehl dans leurs organes et ceux-ci, finement broyés et inoculés aux cobayes, se sont montrés virulents.

Six de ces fœtus provenaient de mères atteintes de tuberculose grave dont deux ont succombé à une granulie compliquée de méningite.

Le 7° enfant, mort à 12 jours de broncho-pneumonie, était né prématurément d'une mère atteinte depuis quatre ans d'une tuberculose unilatérale traitée avec succès par un pneumothorax artificiel. Cette femme n'avait subi aucune poussée évolutive pendant la gestation.

Le 8^e, mort à 27 jours de broncho-pneumonie, avait été mis au monde prématurément par une mère atteinte de tuberculose fibreuse ancienne. Aucune poussée évolutive au cours de la gestation. Mais le jour de l'accouchement et pendant les 5 jours qui suivirent, cette femme présenta des signes d'hépatisation du sommet.

Le dernier enfant est mort le 18^e jour après avoir présenté depuis sa naissance le syndrome de dénutrition progressive. Sa mère était atteinte de tuberculose pulmonaire bilatérale. Aucune poussée évolutive pendant la gestation.

Ainsi, sur 9 enfants, ou fœtus qui n'ont eu, après leur extraction ou leur naissance, aucun contact avec leur mère tuberculeuse, il a été possible chez trois d'entre eux de trouver des bacilles à l'examen direct et *tous* avaient dans leurs viscères, dans leurs ganglions coronaires et dans leurs ganglions mésentériques des éléments virulents qui, inoculés aux cobayes, provoquaient presque constamment l'apparition, chez ces animaux, dans divers groupes ganglionnaires, des formes bacillaires colorables par le procédé de Ziehl, peu nombreuses, qu'on ne pouvait souvent découvrir que par des examens prolongés et minutieux, mais parfaitement nettes.

Pour quatre de ces enfants, les filtrats de leurs organes sur bougies Chamberland L 2 se sont montrés virulents et pour l'un d'entre eux l'inoculation au cobaye du suc des ganglions mésentériques et coronaires a déterminé, seulement au bout de six

mois, comme *unique lésion visible*, une légère adénopathie trachéo-bronchique avec bacilles de Koch abondantes sans caséification.

Les organes non filtrés de deux autres enfants ont provoqué chez le cobaye des lésions caséieuses riches en bacilles. Il en fut de même pour le placenta de l'un deux qui, seul, put être inoculé. Dans ces deux cas, l'infection du fœtus par des bacilles de Koch virulents typiques doit être rapportée à une contamination intrautérine favorisée par des lésions placentaires.

De ces faits on peut tirer les conclusions suivantes :

1° Au cours de certaines infections tuberculeuses graves, le passage du virus tuberculeux de la mère au fœtus, pendant la gestation, peut se produire moins exceptionnellement qu'on ne l'avait cru jusqu'ici ;

2° L'infection tuberculeuse transplacentaire est le plus souvent réalisée par des éléments invisibles au microscope, filtrables à travers les bougies de porcelaine poreuse, pathogènes pour le cobaye et que nous désignons sous le nom d'*ultravirus tuberculeux*. Le bacille de Koch issu de cet ultravirus représente un état plus avancé du développement des éléments filtrables qui le constituent et paraît en être une forme de résistance.

Ces notions nouvelles, qui se dégagent de nos expériences, ne peuvent entraîner aucune modification aux directives générales de la protection des

enfants issus de tuberculeuses contre la contagion maternelle et familiale.

Cette contagion reste incontestablement le plus important facteur de contamination des jeunes enfants après leur naissance. On en trouve une preuve évidente dans la comparaison de la mortalité des enfants immédiatement séparés de leur mère phtisique, ou vaccinés par le B. C. G. et non séparés, avec celle des enfants nés dans les mêmes conditions mais non séparés et non vaccinés. »

J. Valtis et A. Saenz ont constaté que l'injection de B. C. G. aux cobayes qui ont antérieurement reçu du filtrat ne confère aucun pouvoir tuberculigène aux éléments filtrables du B. K. De même l'inoculation de filtrat tuberculeux à des cobayes, antérieurement inoculés avec du B. C. G. ne modifie en rien les caractères avirulents de ce microbe.

M. Calmette, J. Valtis et M. Lacomme ont été conduits à distinguer deux variétés d'infection transplacentaire : l'*hérédité bacillaire* proprement dite, résultant de la transmission directe de formes normales du B. K., qui est rare, et presque fatalement mortelle à brève échéance pour le nouveau-né, et l'*infection transplacentaire par ultravirus* qui paraît au contraire intervenir beaucoup plus souvent qu'on ne l'avait pensé. C'est ainsi que les auteurs rattachent à une infection par l'ultravirus tuberculeux, les cas précités des « morts inexplicables » de L. Bernard, Debré et Lelong, ou « syndromes de dénutrition progressive » de Couvelaire.

Pour M. Calmette, J. Valtis et Lacomme « les morts inexpliquées » seraient dues à une action *toxique* de la part des éléments filtrables du B. K.

A part ces cas, très rares d'ailleurs (29 %), les 79 % des enfants de tuberculeuses survivent (statistique de M. Calmette, Valtis et Lacomme).

Ces enfants, selon l'opinion de ces auteurs, ou bien triomphent de l'action toxique de l'ultravirus tuberculeux, ou bien ces enfants échappent à l'infection par cet ultravirus.

Les auteurs pensent même sur un certain degré d'immunité vis-à-vis des réinfections chez les enfants infectés par l'ultravirus tuberculeux, mais survivant.

M. Arloing pense que les éléments filtrables hérités de la mère peuvent engendrer chez l'enfant des troubles passagers du développement des formes d'infection restant silencieuses qui s'éveillent dans la seconde enfance.

Toutefois, il est du même avis qu'il ne faut rien changer dans la conduite de la prophylaxie antituberculeuse.

Tout récemment, Mönckeberg d'une part, le professeur Sergent, H. Durand et R. Benda, le professeur Brindeau et P. Cartier d'autre part, ont obtenu des lésions analogues à celles provoquées par le virus filtrant du B. K. chez les cobayes inoculés avec du sang du cordon de jeunes tuberculeuses, et A. Mortinolli des lésions tuberculeuses caractéristiques au deuxième passage avec des organes de fœtus provenant de grossesses interrompues.

Enfin, le professeur A. Calmette, A. Couvelaire, J. Valtis, M. Lacomme et A. Saenz, poursuivant leurs travaux sur le problème de l'hérédité tuberculeuse, ont étudié un liquide amniotique provenant d'une femme atteinte de lésions graves de tuberculose pulmonaire, qui a subi l'hystérectomie à la Clinique Baudelocque.

Ces auteurs ont injecté à des cobayes, d'une part le broyage des membranes ovulaires et de la paroi interne de l'utérus, d'autre part le liquide amniotique stérilement prélevé.

Les cobayes inoculés avec le broyage des membranes ovulaires et la paroi interne de l'utérus, n'ont présenté aucune lésion tuberculeuse, même après une survie qui a dépassé 5 mois et il fut impossible, malgré l'examen le plus minutieux, de déceler des bacilles tuberculeux dans les frottis des divers groupes des ganglions lymphatiques. Or l'utérus était indemne.

Le liquide amniotique a été séparé en deux parties. L'une fut utilisée pour les recherches biologiques et pour la recherche des bacilles. Aucun de ces derniers ne put être trouvé dans le culot de centrifugation qui renfermait beaucoup de leucocytes avec prédominance de lymphocytes.

L'autre partie du liquide amniotique a été inoculée le 15 novembre 1929 à des cobayes.

L'un des cobayes inoculés avec le liquide amniotique est mort 2 mois après l'inoculation, ne présentant aucune lésion nodulaire viscérale, aucune

adénite satellite de la région injectée, mais seulement une tuméfaction apparente de ces ganglions lymphatiques qui contenaient de rares bacilles de Koch.

Un second cobaye de la même série, qui a succombé 3 mois après l'inoculation, ne présentait aucune lésion viscérale ni ganglionnaire. Il fut impossible de découvrir le moindre bacille sur les frottis de ces ganglions. On peut supposer qu'il avait éliminé l'ultravirus.

Quant au troisième cobaye mort 23 jours après l'inoculation, les bacilles que contenaient ces ganglions n'ont récupéré leur virulence et leurs propriétés tuberculigènes qu'après plusieurs passages, ainsi qu'on l'observe souvent lors que l'ultravirus est en cause.

Ces auteurs concluent que le liquide amniotique en étude contenait des éléments filtrables du B. K. à l'exclusion des formes visibles de ce bacille.

V. — Rôle présumé des éléments filtrables du Bacille de Koch ou des Bacilles issus de ces éléments, dans certains états suspects de nature tuberculeuse ou franchement tuberculeux.

L'impulsion vers un certain nombre de travaux qui ont été poursuivis dans ce sens en France, a été donnée par l'expérience connue de Calmette-Valtislac comme :

Les ganglions et les organes apparemment sains de nouveau-nés, issus de mères tuberculeuses, inoculés aux cobayes ont provoqué des lésions comparables à celles obtenues par l'inoculation de filtrats tuberculeux.

Partant de cette expérience précédente de Calmette, Valtis-Lacomme qui montrait que l'infection atypique du cobaye n'était pas exclusive aux filtrats tuberculeux, mais que l'on pouvait obtenir cette même infection avec des produits suspects *non filtrés*, certains auteurs ont inoculé à la manière de M. Calmette J. Valtis-Lacomme des produits pathologiques non filtrés, les uns provenant de lésions de tuberculoses dites inflammatoires, les autres représentant du sang de tuberculeux ; enfin une troisième variété de produits pathologiques était représentée par des crachats de tuberculeux non bacillifères et du lait de femme tuberculeuse récemment accouchée.

H. Durand en 1926 avait entrevu la portée de notions nouvelles sur la biologie du B. K., dans le domaine de la pathologie humaine, il a dit en cette époque : « De même nombre d'états pathologiques dont les rapports avec la tuberculose paraissent incontestables de par la clinique et dont la nature n'a jamais pu être établie d'une façon certaine, ne peuvent-ils trouver leur explication dans la présence de l'une ou de l'autre forme de virus tuberculeux »,

Voici certains faits tendant à faire jouer un rôle aux éléments filtrables du B. K. et des bacilles avi-

rulents issus de ces éléments, dans la pathogénie des tuberculoses dites inflammatoires.

Paisseau et Vialard inoculent sans filtration préalable la sérosité articulaire d'un malade atteint de purpura rhumatoïde. Ces auteurs ont déterminé chez le cobaye ainsi inoculé une infection analogue à celle obtenue chez les cobayes par les filtrats tuberculeux ou par l'inoculation des ganglions montrés bacillifères des cobayes inoculés avec des filtrats.

Chez leur cobaye ils ont décelé des bacilles acido-résistants typiques.

Le même type d'infection a été obtenu par les auteurs au moyen de produits non filtrés provenant de lésions suspectes.

A. Saenz : Kyste du corps thyroïde, urine aseptiquement retirée et suspecte de tuberculose vésicale.

Sergent et Priboiano : liquide d'ascite non filtré de cirrhose de Laennec.

Paisseau et Oumansky : rhumatisme tuberculeux.

L. Kindberg et R. Garcin : rate d'un malade atteint de la maladie de Vaquez.

Paisseau et Vialard : lésions de broncho-pneumonie coexistantes chez leur malade atteint de purpura rhumatoïde.

Voici d'autre part certains faits tendant à faire jouer un rôle aux éléments filtrables du bacille de Koch dans les septicémies tuberculeuses.

De même dans ces recherches, le sang a été inoculé par les auteurs sans filtration préalable et dans tous ces cas, la même tuberculose atypique a été obtenue :

Boncin et Jonesco inoculent le sang total de malades atteints de tuberculose pulmonaire en poussée fébrile et le sang total de sujets atteints de méningite tuberculeuse.

J. Valtis et Mlle Missiewicz : le sang de femmes tuberculeuses apyrétiques, prélevé pendant la période de la menstruation.

Armand-Delille, A. Saenz et G. Bertrand : sang d'enfant atteint de granulie.

Paisseau et Oumansky : le sang de tuberculeuses pulmonaires en poussée fébrile.

A. Debré et H. Bonnet : le sang d'enfant qui a présenté un long épisode fébrile pendant lequel les seuls signes cliniques observés étaient la fièvre et la splénomégalie.

Léon Bernard, Desbuquois et Thoyer : le sang de tuberculeux pulmonaires chroniques ainsi que le sang de tuberculeuses, en période menstruelle.

Enfin dans un ordre d'idées analogue, H. Durand, R. Kourilsky et R. Benda d'une part, Léon Bernard, Desbuquois et Thoyer d'autre part, obtinrent la même tuberculose atypique par inoculation directe de crachats de tuberculeux n'ayant pas montré de bacilles tuberculeux à l'examen habituel.

Priboiano et M. Lacomme ont déterminé chez des cobayes, dans 3 cas sur 4, le même type d'infection

ganglionnaire, par inoculation sans filtration préalable de lait aseptiquement retiré, chez une femme atteinte de tuberculose pulmonaire active, non évolutive et récemment accouchée.

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAIL PERSONNEL

Tel était l'état des connaissances sur la filtrabilité du bacille tuberculeux, lorsque en novembre 1928, nous avons entrepris notre travail.

Nous nous sommes adressés à des produits pathologiques prélevés chez des enfants atteints de diverses formes de tuberculose. Le nombre de ces produits est de huit :

1^{er} Sang circulant d'enfant atteint de granulie (trois cas de granulie pulmonaire, un cas de granulie généralisée).

2^e Sang d'enfants atteints de tuberculose pulmonaire (un cas de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse bilatérale, un cas de lobitée supérieure droite).

3^e Sang d'un enfant atteint de pleurésie séro-fibrineuse.

4^e Liquide de pleurésie séro-fibrineuse (cas précédent).

Tous ces produits ont été prélevés chez des

enfants hospitalisés dans le service de notre maître, M. P. Armand-Delille.

Dans six cas sur 8 nous avons filtré le produit sur bougie Chamberland L 2 :

Sang de 4 cas de granulie ;

Sang de 2 cas de tuberculose pulmonaire (Ulcéro-caséeuse, lobite).

Dans ces 6 cas, la moitié du produit était séparée et réservée pour être inoculée directement. L'autre moitié était soumise à la filtration et inoculée ensuite, afin d'avoir des résultats comparatifs.

Dans deux cas sur huit, nous avons inoculé le produit tel qu'il était sans filtration préalable :

Sang d'enfant atteint de pleurésie sérofibrineuse.

Liquide de pleurésie séro-fibrineuse (même enfant).

TECHNIQUE DE PRÉLÈVEMENT, DE FILTRATION. D'INOCULATION, D'AUTOPSIE.

1^o Sang (4 cas de granulie, 2 cas de tub.-pulm.). — Nous recueillions aseptiquement par ponction veineuse au pli du coude, 20 cmc. de sang que nous mettons dans un petit ballon contenant une quantité égale de solution de citrate de soude à 10 % pour empêcher la coagulation.

Le mélange (40 cmc.) était laqué par addition de deux fois son volume d'eau distillée.

Une partie de ce sang ainsi préparée était inoculée tel que sans filtration à la dose de 10, 15 cmc. à un ou deux cobayes neufs.

Le reste était soumis à la filtration selon le procédé de M. Calmette-Valtis : deux filtrations successives sur bougie Chamberland L 2, tantôt neuves tantôt régénérées.

Les filtrations étaient effectuées sous une dépression de 20, 30 millimètres, pendant 10'. Le premier filtrat était additionné, avant d'être soumis à la seconde filtration, d'un test (culture de 24 h. de bacilles du choléra des poules) afin de contrôler l'étanchéité de la bougie.

D'autre part une petite quantité du 2^e filtrat était ensemencée sur bouillon et sur gelose nutritive.

Après constatation, que l'ensemencement est resté stérile, le filtrat était inoculé à un ou deux cobayes neufs à la même dose que le sang total (5-10-15 cm³).

Aussi bien au cas de sang non filtré que dans le cas de filtrat, un ou deux cobayes étaient inoculés par voie sous-cutanée au niveau d'une cuisse, avec des instruments stérilisés.

Vers le 20^e, 30^e jour, rarement plus tard, qui suivait l'inoculation, le ou les cobayes inoculés étaient sacrifiés.

Nous pratiquions les autopsies de même avec des instruments stérilisés. Les lésions constatées à l'autopsie étaient rapportées sur un schéma-cobaye

déposé sur notre protocole, ce qui, à notre sens, rendait plus expressive les lésions de l'autopsie et nous évitait des descriptions.

Puis des Frottis avec les ganglions tuméfiés ou avec les autres lésions, étaient préparées.

Qu'ils fussent les résultats d'un examen extemporané de nos lames, les lésions de l'autopsie, broyées avec du sable stérile, étaient réinoculées à 1 ou 2 cobayes neufs (2^e passage).

Tout en procédant de la sorte, nous sommes arrivés à des 4^e même 5^e passages.

2^o *Liquide pleurétique et sang du même enfant.* — Dans ces cas nous n'avons pas filtré :

Nous avons inoculé 2 cobayes pour chaque produit avec l'intention de garder un cobaye comme témoin et avec l'autre de procéder à des passages successifs en vue d'obtenir des lésions de tuberculose classique.

Pour le sang, même technique de prélèvement, de préparation et d'inoculation que précédemment, sauf la filtration.

Le liquide pleurétique tel qu'il a été inoculé ; ainsi que le sang, à des cobayes neufs et avec toutes les précautions, aux doses habituelles de 8 et 12 cm³.

Des cobayes témoins ont été conservés pour écarter la possibilité d'une tuberculose tardive.

Nous avons régulièrement pratiqué l'intradermo-réaction à la tuberculine à l'Institut Pasteur, *filtrée* sur bougie, pour éviter toute erreur d'interpréta-

tion, l'injection de tuberculine brute, comme l'ont montré A. Saenz et F. Van Deinse, étant susceptible de provoquer des hypertrophies ganglionnaires analogues à celles provoquées par les filtrats de produits tuberculeux.

Nous avons eu le soin de noter le poids des cobayes le jour de l'inoculation et le jour de l'autopsie.

Des cobayes témoins étaient conservés indéfiniment au cas d'inoculation directe du produit pathologique, pour écarter la possibilité d'une tuberculose classique tardive.

Enfin obéissant aux conseils des auteurs, nous soumettions nos lames à un examen long qui le plus souvent dépassait 4 à 5 h. par lame et davantage.

Souvent même nous avons repris des lames négatives et dans un de nos cas, nous avons eu la surprise, toujours après une longue recherche, de constater à la reprise des B.K.

Le nombre total des cobayes inoculés avec les divers produits prélevés chez les enfants dépasse les 100.

Tous étaient des cobayes neufs n'ayant jamais servis à d'autres expériences.

C'est de cette façon que nous avons procédé, toujours ayant soin de soumettre nos constatations à ceux que nous avons eu le grand plaisir de remercier au début de ce travail.

Nous ne prétendons pas avoir agi impécablement;

notre compétence en la matière est bien médiocre ;
aussi nous sollicitons l'indulgence.

Cependant, nous espérons, apporter quelque
contribution au problème de la filtrabilité du B. tu-
berculeux.

CAS POSITIFS

OBSERVATION I

D... Yvonne, 13 ans (Hôpital Hérold). Granulie pulmonaire froide. Apyrétique. Plusieurs cuti R négatives.

Sang citraté non filtré (20 cm³).

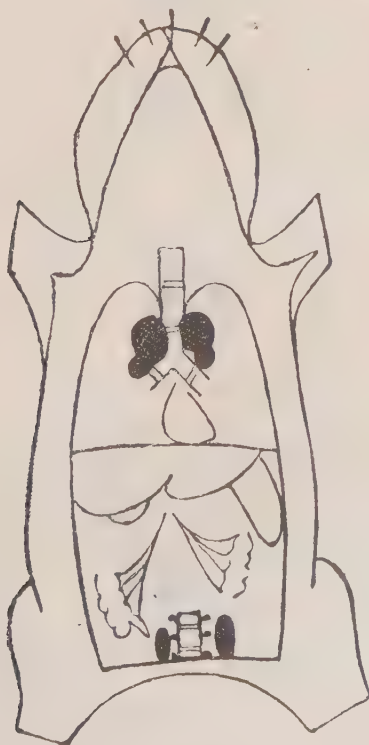
9 novembre 1928. — Deux cobayes neufs (N. A. 99, 525 grs et A. 100, 360 grs) reçoivent chacun 10 cm³ du sang citraté non filtré (20 cm³) dilué avec 2 fois son volume d'eau distillée (60 cm³) sous la peau de la cuisse.

Le cobaye A 99 est mort le lendemain de l'injection.

23 novembre 1928. — (15 jours après) intradermoréaction chez le cobaye A 100 avec la tuberculine I. P. filtrée à 1 p. 10 : R —.

7 janvier 1929. — Le cobaye A 100 est sacrifié (59^e jour) il pèse 425 gr. (augmenté de 65 gr.).

A l'autopsie :



Sang citraté filtré (20 cm³.)

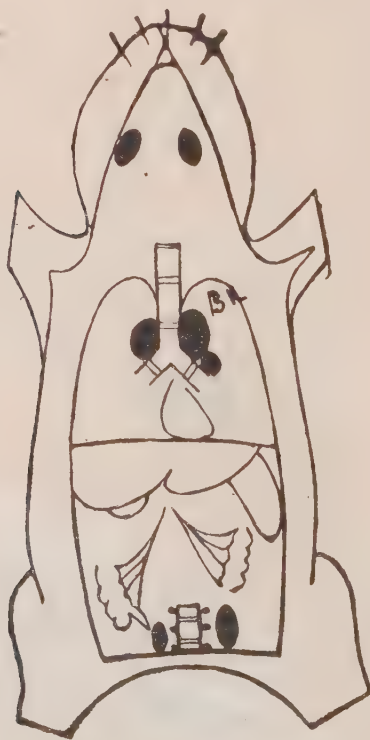
9 novembre 1928. — Le reste du sang citraté (20 cm³) est filtré sur 12' après dilution également avec deux fois son volume d'eau distillée.

Deux cobayes neufs (n° C. 13. 290 gr. et n° C. 14. 265 gr.) reçoivent chacun 10 cm³ du filtrat sous la peau de la cuisse droite.

23 novembre 1928. — (15 jours après) Intradermoréaction chez les deux cobayes précédents avec la tuberculine filtrée de l'I. P. à 1 p. 10 : R —.

3 décembre 1928. — Le cobaye C. 13 est sacrifié (21^e jour) il pèse 315 gr. (augmenté de 25 gr.).

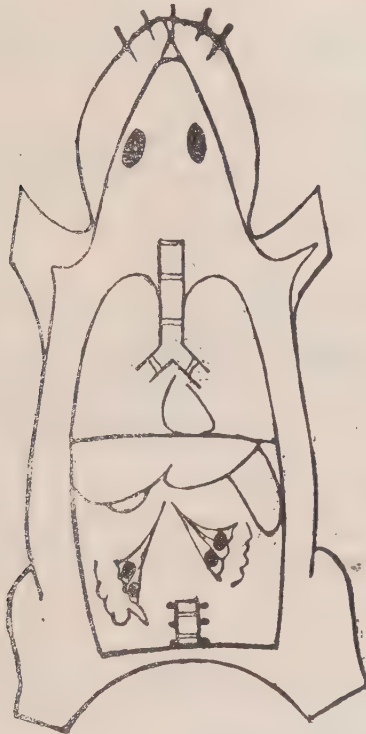
A l'autopsie : premier passage.



Frottis : B. K. +.

17 janvier 1929. — Le cobaye C. 14 est sacrifié (56^e jour).
Il pèse 300 gr. (augmenté de 45 gr.).

A l'autopsie : aucune lésion. Premier passage.



Frottis : B. K. —.

En résumé :

1° Le sang non filtré d'enfant atteint de granulie pulmonaire est inoculé à deux cobayes neufs, le 9 novembre 1928.

L'un de ces cobayes est mort le lendemain.

L'autre cobaye sacrifié 59 jours après l'inoculation,

a montré à l'autopsie, une hypertrophie des ganglions trachéobronchiques ainsi que des ganglions lombaires. Les autres groupes ganglionnaires étaient normaux ainsi que les viscères.

Les frottis de ganglions trachéo-bronchiques et lombaires tuméfiés, n'ont pas montré de B. K., malgré une longue recherche.

2° Le sang filtré à deux reprises sur bougie Chamberland L 2 et avec toutes les précautions pour éviter les causes d'erreurs, est inoculé à deux cobayes neufs à la même date.

L'un de ces cobayes sacrifié 21 jours après l'inoculation, présente, à l'autopsie, une tuméfaction de ganglions cervicaux, trachéobronchiques surtout gauches et des ganglions lombaires, sans autre lésion viscérale apparente.

Des frottis de ganglions trachéo-bronchiques et lombaires ne montrent pas, après une longue recherche de B. K.

Les lames de ganglions trachéo-bronchiques reprises un certain temps après, nous ont montré de *B. K. caractéristiques*.

L'autre cobaye du même lot, sacrifié 56 jours après l'inoculation, ne montre aucune tuméfaction ganglionnaire ni lésion viscérale.

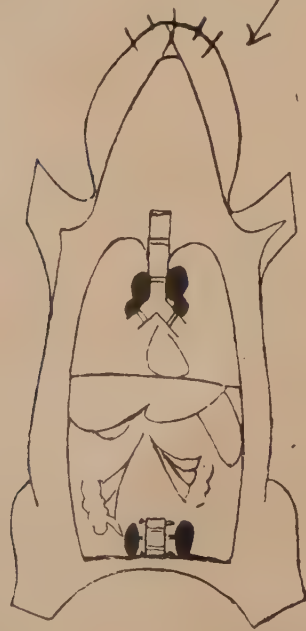
CONCLUSIONS

1° Le fait de trouver dans les ganglions trachéo-bronchiques tuméfiés d'un cobaye de B. K. acido-résistants, nous conduit à conclure que le sang filtré

C. Y. 13 ans
gripped pulmonaire froide

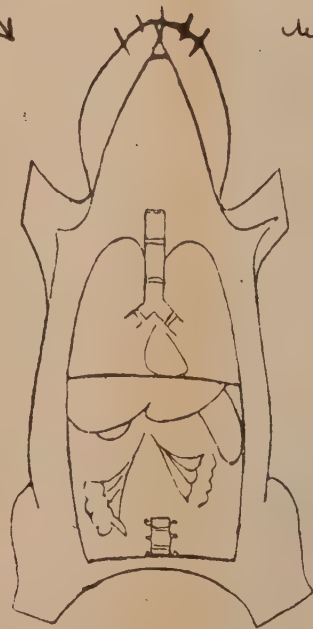
Sang non filtré

Col. A 100 360 gr. 9-11-28
Sacrif. 59 j. après 425 gr



Frothy. —

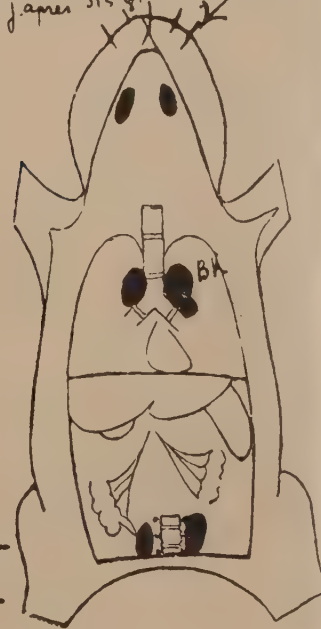
Col. A 99. 525 gr. 9-11-28
mort le lendemain



Frothy. —

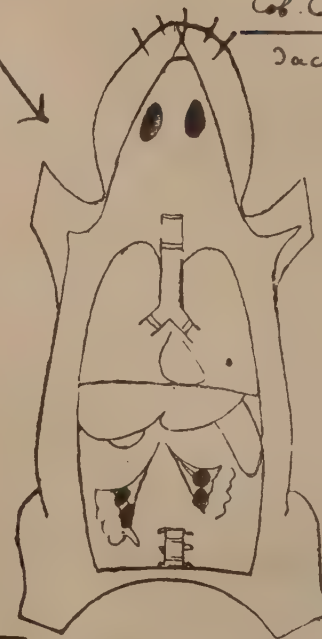
Sang filtré

Col. C 13. 290 gr. 12-11-28
Sacr. 21 j. après 315 gr



Frothy: BK+

Col. C 14. 265 gr. 11-11-29
Sacrif. 56 j. après 300 gr



Frothy: —

d'enfant en question, atteint de granulie pulmonaire contenait des éléments tuberculeux filtrants qui, inoculés au cobaye, ont provoqué chez lui d'une part une hypertrophie de ganglions cervicaux, trachéo-bronchiques et lombaires et d'autre part ont donné naissance au sein de ces ganglions à des B. K. acido-résistants typiques. •

2° Le fait de ne trouver, à l'autopsie d'un cobaye survivant inoculé avec du sang total du même enfant et sacrifié 2 mois après, aucune lésion apparente même au début de nature tuberculeuse, permet de conclure que le sang en question ne contenait pas de B. K. normaux, mais seulement des éléments filtrables de ce bacille.

Cependant on ne peut pas écarter la possibilité d'une tuberculose tardive : le cobaye, destiné comme témoin dans ce but, est mort dès le lendemain de l'injection.

OBSERVATION II

W... Germaine, 1 an et 2 mois (Hôpital Herold). Granulie pulmonaire.

Sang citraté non filtré (20 cm³)

9 février 1929. — Un cobaye (n B. 61 230 gr.) inoculé avec 7 cm³ de sang citraté non filtré, dilué avec deux fois son volume d'eau distillée, meurt 2 jours après ; il pèse 210 gr. (a maigri de 20 gr.)

Foyer d'hépatisation du poumon droit.

Sang citraté filtré (20 cm³)

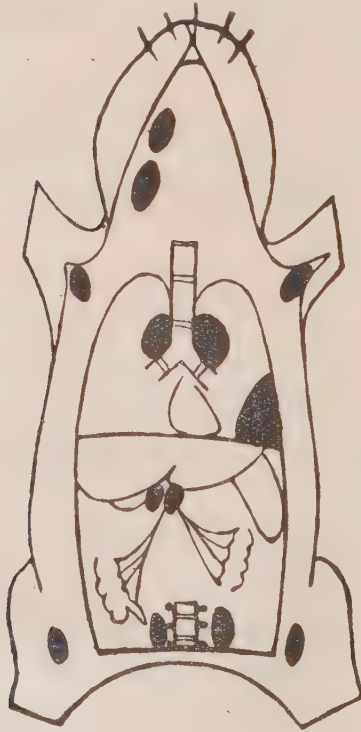
9 février 1929. — Le reste du sang citraté (20 cm³) est filtré 12' après dilution avec deux fois son volume d'eau distillée.

Deux cobayes neufs (n° B. 65, 315 gr. et n° B 66, 260 gr.) reçoivent chacun 15 cm³ de filtrat.

20 mars 1929 (20 jours après). — Intradermoréaction à la tuberculine de l'I.P. filtrée à 1 p. 10 chez le cobaye B 65: R.—.

7 mars 1929. — Le cobaye B 65 est sacrifié (23^e jour) ; il pèse 340 gr. (a augmenté de 25 gr.)

A l'autopsie : premier passage. —



Frottis : B. K. —.

9 mars 1929. — Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un cobaye neuf (n° B 90, 560 gr.).

Intradermoréaction à la tuberculine filtrée de l'I. P. à 1 p. 10 chez cobaye B. 66 : R. —.

12 mars 1929. — Le cobaye B. 66 est sacrifié (28^e jour); il pèse 370 gr. (a augmenté de 110 gr.).

A l'autopsie : premier passage.



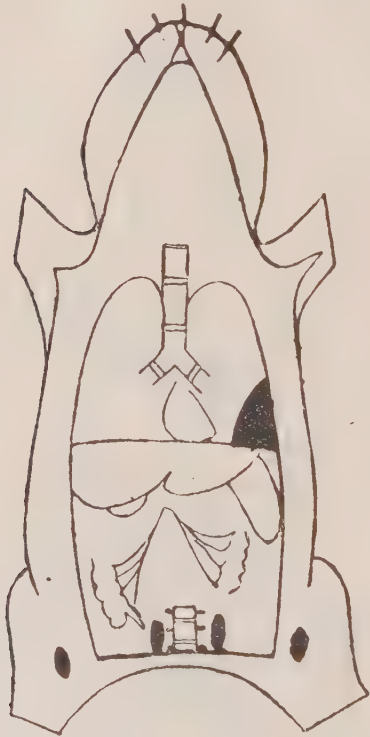
Frottis : B. K. +.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à deux cobayes neufs (n° B. 97, 575 gr. mort le lendemain, et cobaye B. 99, 230 gr.).

13 mars 1929. — Le cobaye B. 97 est mort.

18 mars 1929. — Le cobaye B.99 est lui aussi mort (6^e jour).

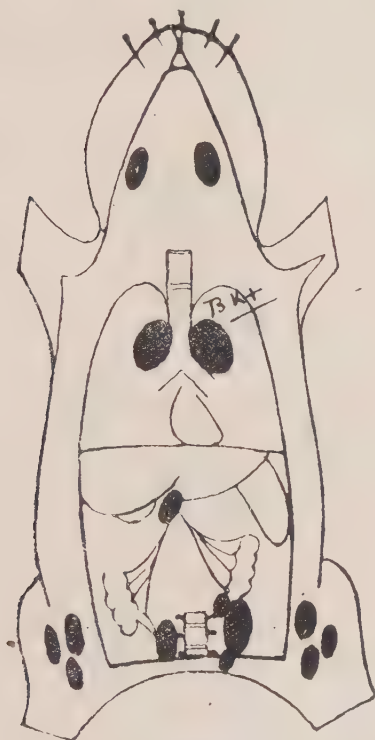
A l'autopsie : deuxième passage.



Frottis : B. K. —.

22 mars 1929. — Le cobaye B. 90 est mort (15^e jour), il pèse 450 gr. (a maigri de 110 gr.

A l'autopsie : deuxième passage.



Frottis : B. K. +.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à deux cobayes neufs (D. 70, 325 gr. et D. 71, 530 gr.).

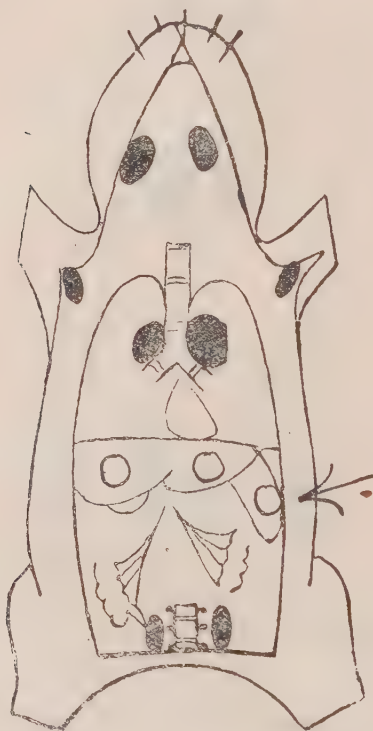
23 mars 1929. — Le cobaye D. 70 est mort.

11 avril 1929 (20 jours après).— Intradermoréaction à la tuberculine filtrée I. P. à 1 p. 10 chez cobaye D. 71 : R —.

29 mars 1929. — Le cobaye D. 71 est sacrifié (29^e jour); il pèse 415 gr. (a maigri de 115 gr.).

A l'autopsie : troisième passage. Frottis —.

Pseudo-tuberculose.



En résumé :

1^o Le sang non filtré d'enfant atteint de granulie pulmonaire est inoculé le 9 février 1929 à un cobaye neuf qui meurt deux jours après l'inoculation.

2^o Le sang filtré à deux reprises sur bougie Chamberland L 2 est inoculé à la même date à deux cobayes neufs.

L'un de ces cobayes sacrifié 23 jours après l'inoculation présente à l'autopsie les ganglions cervicaux trachéo bronchiques, pyloriques, lombaires et inguinaux tuméfiés plus gros qu'un grain de blé. En outre un foyer d'hépatisation de la base du poumon gauche. Aucune autre lésion viscérale apparente.

Les frottis de ganglions tuméfiés ainsi que du foyer d'hépatisation, n'ont pas montré de *B. K.*

Le broyage des ganglions tuméfiés est réinoculé (2^e passage) à un cobaye neuf qui meurt 15 jours après. Il a maigri de 100 gr. A l'autopsie on trouve une tuméfaction générale de divers groupes ganglionnaires, cervicaux, axillaires, trachéo-bronchiques (gauches surtout), pylorique, lombaires (surtout gauche) et inguinaux.

Les ganglions atteignent les uns le volume d'un petit pois (trachéo-bronchiques G et lombaires G). Les autres plus que le volume d'un grain de blé. Aucune autre lésion viscérale apparente.

Des frottis de ganglions lombaires et trachéo-bronchiques montrent après une recherche de 4 heures pour les trachéo-bronchiques et 5 heures pour les lombaires de *B. K. acido-résistants typiques*.

Le broyage des ganglions tuméfiés est réinoculé le même jour à deux cobayes neufs (3^e passage).

L'un d'eux meurt le lendemain.

L'autre est sacrifié 29 jours après l'inoculation des ganglions bacillifères du cobaye du 2^e passage.

A l'autopsie, il présente de la tuméfaction de ganglions cervicaux, axillaires, trachéo-bronchiques et lombaires, tuméfaction un peu moins accusée que chez le cobaye précédent.

En outre on constate sur le foie et la rate des abcès de pseudo-tuberculose.

Les frottis de ganglions ne montrent aucun bacille.

L'expérience est interrompue en raison de la coexistence de lésions de pseudo-tuberculose.

L'autre cobaye du même lot inoculé avec du sang filtré est sacrifié 28 jours après l'inoculation. A l'autopsie il présente des ganglions cervicaux, axillaires, trachéo-bronchiques, pylorique et lombaires (surtout G) tuméfiés (2 fois le volume d'un grain de blé). Pas d'autre lésion viscérale.

Les frottis de ganglions trachéo-bronchiques montrent *des B. K. acido-résistants caractéristiques*.

Les ganglions tuméfiés sont broyés et réinoculés à 2 cobayes neufs (2^e passage). L'un d'eux meurt le lendemain. L'autre meurt 6 jours après, porteur d'un foyer d'hépatisation de la base du poumon gauche, les ganglions lombaire gauche et les inguinaux de deux côtés légèrement tuméfiés.

Des frottis de ces ganglions et du foyer pulmonaire ne montrent pas de B. K.

L'expérience est interrompue, en raison de l'insuffisance des lésions.

Saug non filtré

Cob. B⁶¹ 230 gr. 9-2-29.
Mort 2 j. après 210 gr.



Frotty: —

Saug filtré

Cob. B⁶⁵ 315 gr. 11-2-29.
Sacrif. 23 j. après 340 gr



Frotty: —

1^{er} passage

Cob. B⁶⁶ 260 gr. 12-2-29.
Sacrif. 28 j. après 370 gr



Frotty: B. K. +

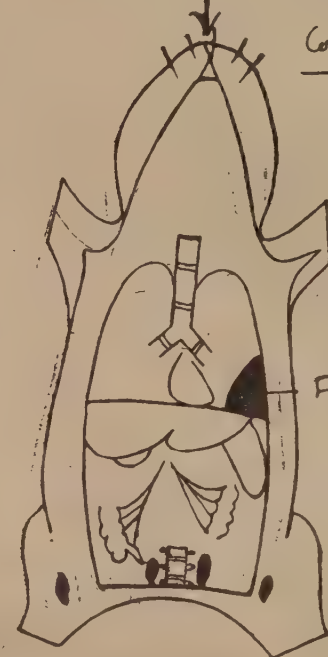
Cob. B⁹⁰ 560 gr. 7-3-29
Mort 15 j. après 450 gr



Frotty: B. K. +

2^{er} passage

Cob. B⁹⁹ 230 gr. 12-3-29
Mort 6 j. après



Frotty: —

Cob. D⁷¹ 515 gr. 22-4-29
Sacr. 29 j. après 415 gr



Pseudo tuberc.

Frotty: —

3^{er} passage

CONCLUSIONS

1^o Le cobaye inoculé avec du sang non filtré, étant mort précocement on ne peut rien conclure si le sang de granulie en question, contenait de B. K. normaux ;

2^o Le fait de trouver dans les ganglions tuméfiés de cobayes inoculés avec du sang filtré (au premier et au second passage) de B. K. acido-résistants typiques, permet toutefois de conclure que le sang en question, contenait des éléments filtrables virulents de nature tuberculeuse qui, inoculés chez les cobayes, ont provoqué des hypertrophies ganglionnaires au sein desquelles ont donné issu à des B. K.

On ne peut pas aller plus loin et dire si les éléments existaient seuls ou coexistaient avec des B. K. normaux, dans le sang du granulique, l'expérience avec le sang total ayant été interrompu par la mort du cobaye inoculé.

OBSERVATION III

D... Giselle, 9 ans (Hôpital Herold). Tuberculose pulmonaire bilatérale ulcéro-caséuse.

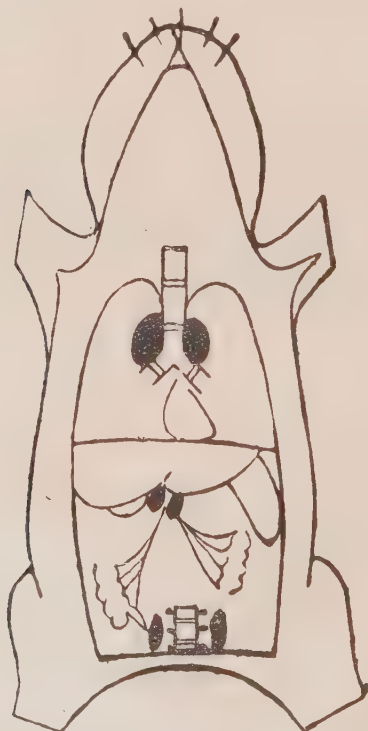
Sang citraté non filtré (20 cm³).

17 avril 1929. — Deux cobayes neufs (N. D. 77, 265 gr. et n° D. 78, 310 gr.) reçoivent chacun 10 cm³ de sang citraté non filtré, dilué avec deux fois son volume d'eau distillée.

Le cobaye D. 78 est destiné comme témoin.

4 mai 1929. — Le cobaye D. 77 est sacrifié (23^e jour) il pèse 290 gr. (augmenté de 25 gr.).

A l'autopsie : Premier passage.

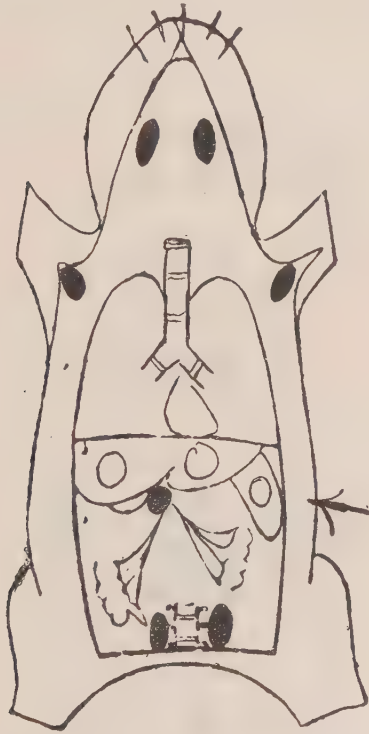


Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un cobaye neuf (C. 70, 330 gr.).

6 juin 1929. — Le cobaye C. 70, pleine, est sacrifié
(32^e jour) il pèse 435 gr. (105 gr. en plus).

A l'autopsie : Deuxième passage. Pseudo tuberculose.



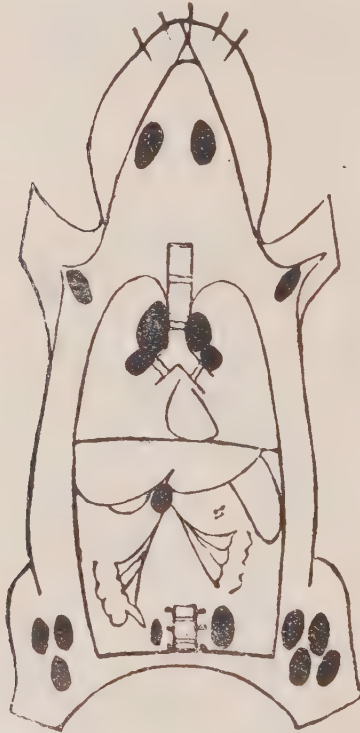
Frottis : B. K. —.

L'embryon d'un mois environ est retiré de ses enveloppes soigneusement. Une partie de son foie et de sa rate est broyée et passée à un cobaye neuf (A. 71. 285 gr.).

10 juillet 1929. — (34^e jour) intradermo-réaction à la tuberculine filtrée de l'I. P. à 1 p. 10 chez cobaye D. 78 témoin et A. 71, R. —

12 juillet 1929. — Le cobaye A. 71 est sacrifié (31^e jour), il pèse 245 gr. (a maigri de 40 gr.).

A l'autopsie : Troisième passage.

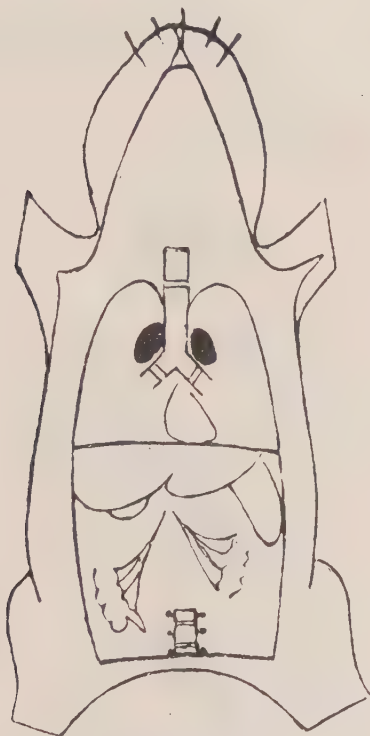


Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un cobaye neuf (B. 38, 270 gr.).

23 septembre 1929. — Le cobaye D. 78 témoin inoculé le 11 avril 1929, mort (5 mois $1/2$ environ), il pèse 225 gr. (a maigri de 75 gr.).

A l'autopsie : Cachectique.



Frottis : B. K. —.

En novembre 1929 les expériences sont interrompues.

Le cobaye B³³ (quatrième passage) survit.

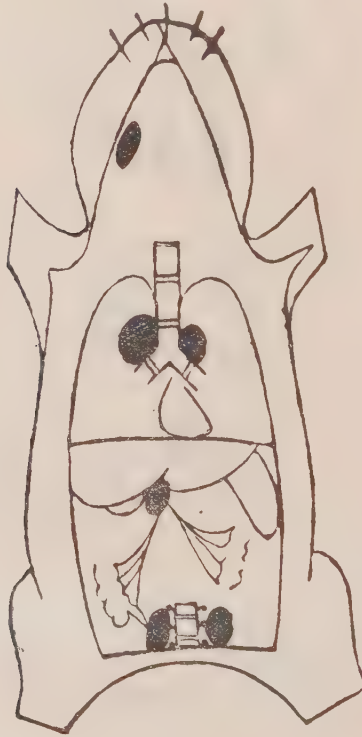
Sang citraté filtré (20 cmc³).

19 avril 1929 (après 2 jours de glacière) : le reste du sang (20 cmc³) est filtré sur L₂ après dilution avec deux fois son volume d'eau distillée.

Un cobaye neuf (N^o D. 92, 475 gr.) reçoit 15 cc³ du filtrat.

7 mai 1929. — Le cobaye D. 92 est sacrifié (17^e jour), 530 gr. (augmenté de 55 gr.).

A l'autopsie : Premier passage.



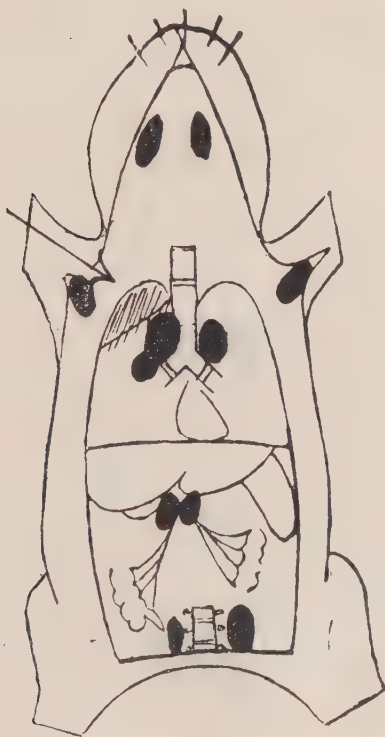
Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à deux cobayes neufs (C. 78, 390 gr. et C. 79, 350 gr.).

Le cobaye C. 79 est mort le lendemain.

7 juin 1929. — Le cobaye C. 78 est sacrifié (30^e jour) il pèse 470 gr. (a augmenté de 80 gr.).

A l'autopsie : Deuxième passage : Sommet pulmonaire droit sclérosé ; le ganglion t. B. G. contient du liquide.



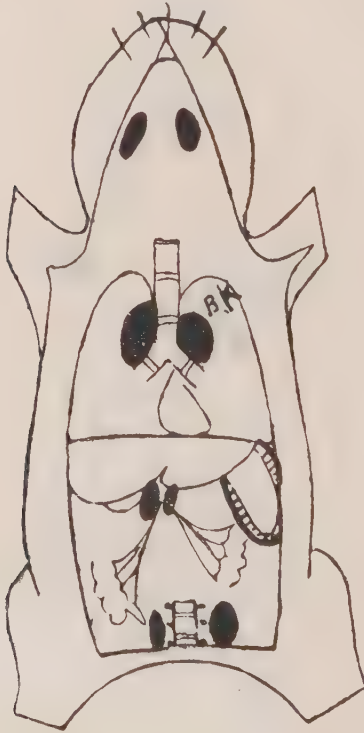
Frottis : B. K. —

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un cobaye neuf (N. A. 60, 350 gr.).

10 juillet 1929 (34^e jour) : intradermo-réaction à la tuberculine filtrée de l'I. P. à 1 p. 10 chez cobaye A. 60 ; R. ?

4 septembre 1929. — Le cobaye A. 60 est sacrifié (3^e mois environ), il pèse 540 gr. (a augmenté de 190 gr.).

A l'autopsie : troisième passage.



Frottis : B. K. +.

Broyage de ganglions tuméfiés et de la rate et passage à deux cobayes neufs (n° C1, 340 gr. et n° C. 3, 350 gr.).

20 septembre 1929. — On constate que chez cobaye C. 3 les ganglions au point à inoculation, à droite (à gauche aussi mais légèrement) sont tuméfiés et roulent sous les doigts.

Le cobaye C. 1 du même lot ne présente aucune tuméfaction ganglionnaire.

30 septembre 1929. — La tuméfaction ganglionnaire s'accuse chez cobaye n° C3 : 3 ganglions adhérents l'un à l'autre à droite, à gauche un ganglion du volume d'un gros pois.

15 octobre 1929. — Même constatation.

Le cobaye C3 maigrit : il pèse 30 gr.

A l'aîne gauche un petit abcès est formé qui est fistulisé le pus étalé sur une lame montre à l'examen microscopique faite par M. Saenz de nombreux B. K.

Le cobaye C1 du même lot ne présente extérieurement aucune hypertrophie ganglionnaire.

Malheureusement le cobaye C 3 qui très probablement était atteint de tuberculose comme l'a fait présumer l'examen microscopique de pus de la fistule à l'aîne gauche, il est mort et par erreur a été jeté sans que l'autopsie puisse être pratiquée.

Le cobaye C1 du même lot survit encore dans sa cage.

En novembre 1929 les expériences sont interrompues.

EN RÉSUMÉ

1° Le sang non filtré d'enfant atteint de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse bilatérale est inoculé le 11 avril 1929 à deux cobayes neufs.

Un de ces cobayes conservé comme témoin meurt 5 mois 1/2 après l'inoculation et sauf qu'il a maigri de 80 grammes, l'autopsie ne révèle aucune lésion ganglionnaire ou viscérale. Les ganglions trachéo-bronchiques sont légèrement hypertrophiés mais ne montrent pas de B. K.

L'autre cobaye du même lot est sacrifié 23 jours après l'inoculation. A l'autopsie il présente les ganglions trachéo-bronchiques tuméfiés surtout droits et légèrement, les ganglions lombaires et rétro-pyloriques. De ce moment nous avons procédé à des passages successifs de cobaye en cobaye.

Nous avons pu ainsi arriver au quatrième passage. Chez tous les cobayes de passages, l'hypertrophie ganglionnaire était constante mais chez aucun cobaye de passage nous n'avons pu déceler de B. K. dans les frottis des ganglions ; la moindre lésion viscérale n'a été constatée.

Le quatrième passage a été pratiqué le 12 juillet 1929. Le cobaye survit encore (cob. 38) dans sa cage.

2^e Le sang filtré du même enfant est inoculé le 1^{er} avril 1929 à un cobaye neuf, qui, sacrifié 17 jours après l'inoculation, montre à son autopsie, les ganglions cervicaux droits, les trachéo-bronchiques, rétro-pylorique et lombaires tuméfiés mais non bacillifères.

Le broyage de ganglions hypertrophiés est réinoculé à deux cobayes neufs, le 7 mai 1929. L'un meurt le lendemain ; l'autre sacrifié 1 mois après montre

une hypertrophie plus accentuée des ganglions cervicaux, trachéo-bronchiques, rétropylorique et lombaires et un foyer d'hépatisation du poumon droit et un processus de sclérose du sommet du même poumon. Toutes ces lésions ne montrent pas de B. K.

Le broyage des ganglions tuméfiés, est réinoculé le 7 juin 1929 à un cobaye neuf (3^e passage). Ce cobaye sacrifié 3 mois après l'inoculation, montre dans les frottis de ganglions trachéo-bronchiques hypertrophiés, *un amas de 4 éléments acido-résistants avec l'aspect typique du B. K.*

Les ganglions hypertrophiés de ce cobaye sont réinoculés le 4 septembre 1929 à deux cobayes dont l'un montra extérieurement 15 jours après l'inoculation, les ganglions inguinaux droits hypertrophiés, offrant les caractères de ganglions de cobayes tuberculisés.

A l'aîne gauche quelques jours après (10 jours après), un ganglion du volume d'un petit pois apparaît qui s'abcède et laisse sortir du pus qui a montré à M. Saenz, de nombreux B. K. Malheureusement ce cobaye (4^e passage), qui probablement faisait de la tuberculose expérimentale, par erreur, a été jeté sans que l'autopsie puisse être pratiquée.

L'autre Cobaye du même lot survit encore dans sa cage et ne présente pas extérieurement de l'hypertrophie de ganglions au point d'inoculation.

CONCLUSIONS

1^o Le fait que le cobaye témoin inoculé avec du sang total d'enfant atteint de tuberculose pulmonaire, même après 5 mois 1/2 de conservation dans sa cage n'est pas mort de tuberculose généralisé (délai dépassant largement les limites habituelles) permet de conclure que le sang en question ne contenait pas de B. K. normaux.

2^o Par contre, le fait de déceler de B. K. caractéristiques dans les ganglions du cobaye du 3^e passage, permet de conclure que le sang de cet enfant contenait des éléments filtrables, qui ont donné issu après 2 passages préalables à des B. K. dans les ganglions du 3^e passage.

Ces bacilles trouvés dans ces ganglions, n'ont pu déterminés en même temps chez ce cobaye (3^e passage) de lésions nodulaires caractéristiques. Ils avaient le caractère de B. K. avirulents, issus des éléments filtrables. Le fait de constater dans le pus provenant d'un petit abcès fistulé chez un des cobayes de 4^e passage (inoculé avec le ganglion bacillifère du 3^e passage) de nombreux B. K., permet de présumer que les B. K. avirulents du 3^e passage ont acquis leur virulence normale. Malheureusement, l'erreur commise n'a pas permis de faire l'autopsie du cobaye donnant le signe de tuberculisation (gros ganglions à l'aîne gauche adhérents les uns aux autres, pus bacillifère du côté gauche, amaigrissement et mort du cobaye).

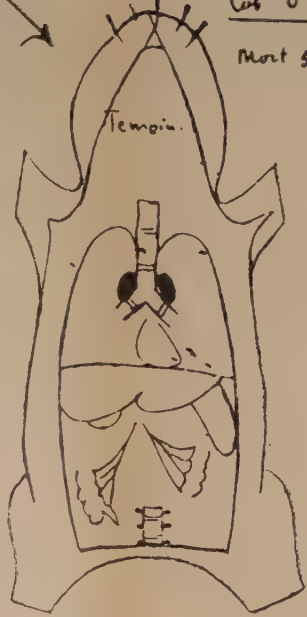
Sang non filtré

Col D⁷⁴ 265 gr 11-4-29
Sacr 23 jours 290 gr

Col D⁷⁸ 310 gr 11-4-29
Mort 5 mois 1/2 après 225 gr

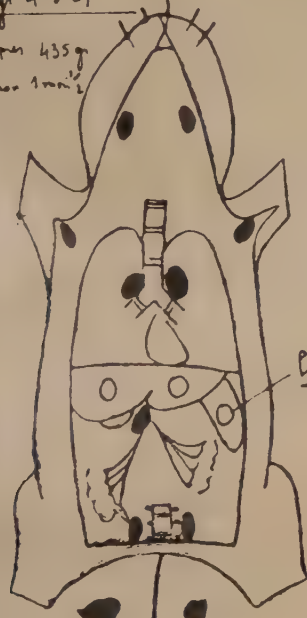


1^{er} panage



Frothy: —

Col C⁷⁹ 330 gr 4-5-29
Sacr 32 jours 435 gr
gestation 1 mois 1/2



2^{er} panage

Pseudotuberculose

Frothy: —

Col A⁸¹ 285 gr 6-6-29
Sacr 36 jours 265 gr

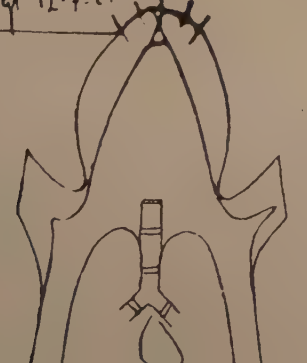
Passage du foie et rate
de l'embryon (1 mois 1/2)



3^{er} panage

Frothy: —

Col B⁸² 270 gr 12-7-29



4^{er} panage

Sang filtré

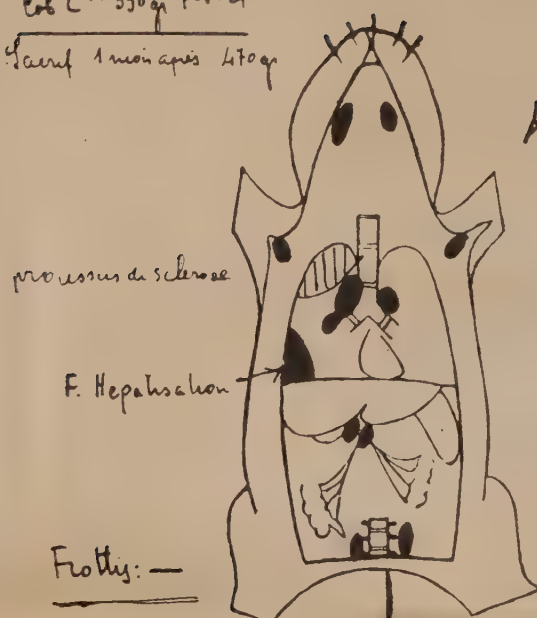
Col D⁹² 475 gr 19-4-29
Sacr 17 jours 530 gr



1^{er} panage

Frothy: —

Col C⁷⁸ 390 gr 7-V-29
Sacr 1 mois après 470 gr

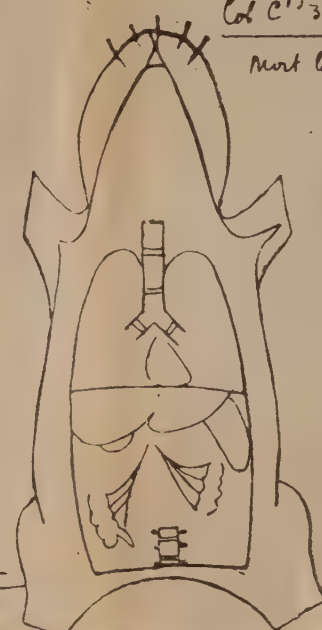


processus de sclérose

F. Hepatisation

Frothy: —

Col C⁷⁹ 350 gr 7-5-29
Mort le lendemain



2^{er} panage

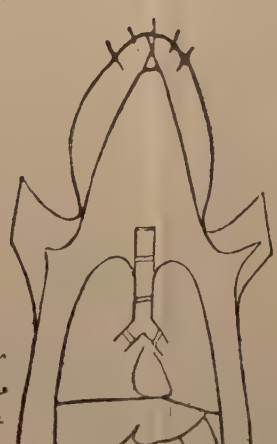
Frothy: —

Col A⁶⁰ 350 gr 7-6-29
Sacr 3 mois après 540 gr



3^{er} panage

Frothy: BK+



4^{er} panage



avant lorsque les expériences sont interrompues

par erreur il est été sans
que l'autopsie puisse être
faite pendant sa survie



CAS NÉGATIFS

OBSERVATION I

B... Marie, 5 ans (Hôpital Héroid). Granulie généralisée.

Sang citraté non filtré.

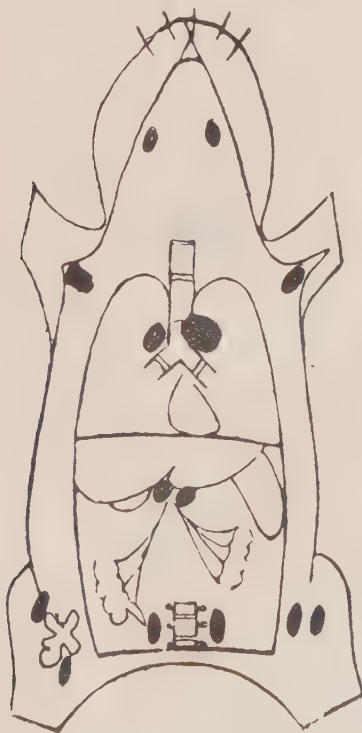
19 novembre 1928. — Deux cobayes (n° 84, 170 gr. et n° 85, 225 gr.) reçoivent chacun 10 cm³ de sang citraté non filtré, dilué avec 2 fois son volume d'eau distillée. Le cobaye 84 est conservé comme témoin.

20 novembre 1928. — Le cobaye 84 est mort : gros hémato-
tome au point d'inoculation.

23 novembre 1928. — Le cobaye 85 est mort (9^e jour).

A l'autopsie : Premier passage.

Un peu de liquide dans le péritoine.



Frottis : B. K. —.

Sang citraté filtré.

19 novembre 1928. — Le reste du sang sur L 2 après dilution avec deux fois son volume d'eau distillée. Deux cobayes neufs (n° 46, 350 gr. et n° 47, 580 gr.) reçoivent : le premier 15 cm³ de filtrat, le second 10 cm³, sous la peau de la cuisse.

14 décembre 1928. — Le cobaye n° 46 est sacrifié (23^e jour) ; il pèse 340 gr. (a maigri de 10 gr.).

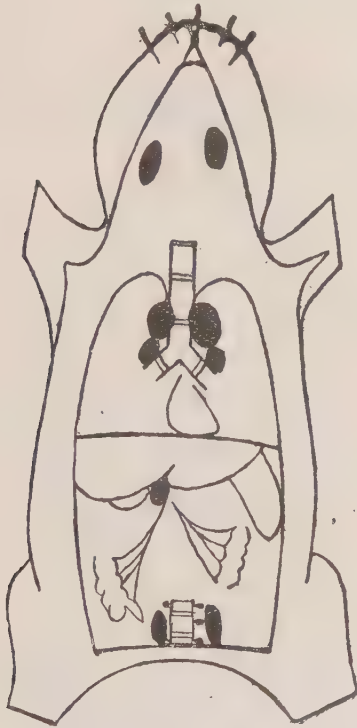
A l'autopsie : Premier passage.



Frottis : B. K. —.

7 janvier 1929. — Le cobaye n^o 47 est sacrifié (47 jours après) il pèse 545 grs. (a maigri de 35 grs.).

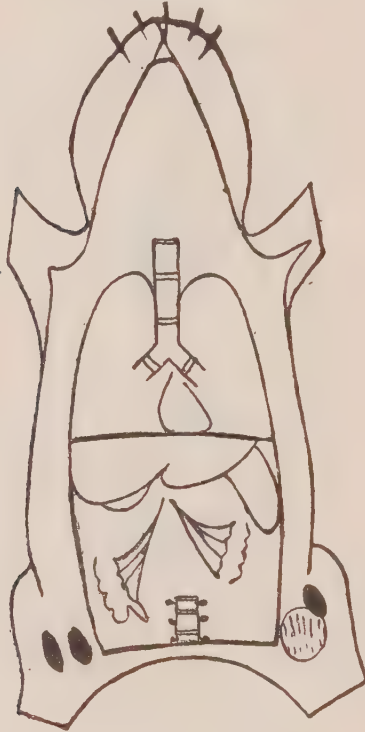
A l'autopsie : Premier passage.



Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un cobaye neuf (n° B. 9) qui est mort 3 jours après, portant un abcès au point d'inoculation et ganglions inguinaux droits et gauches légèrement tuméfiés.

A l'autopsie : Deuxième passage.



Frottis : B. K. —.

OBSERVATION II

M... Paul (9 ans), (Hôpital Herold). Granulie pulmonaire.

Sang citraté non filtré.

23 février 1929. — Un cobaye neuf (n° B. 64, 520 grs.) reçoit 4 cc. de sang dilué avec deux fois son volume d'eau distillée.

Mort neuf jours après.

Aucune lésion visible à l'autopsie.

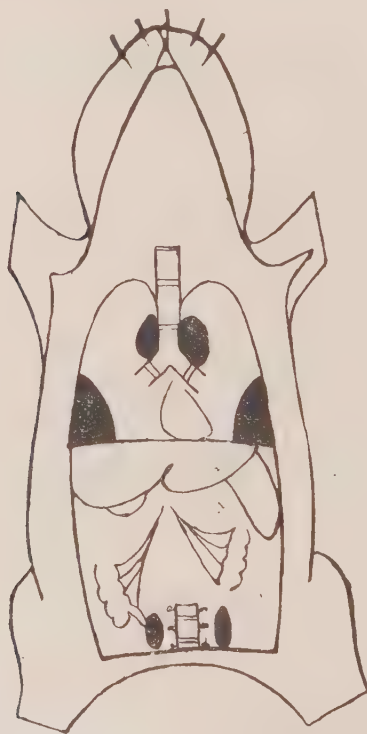
Sang citraté filtré.

2 mars 1929. — Le reste du sang est filtré sur 12 après dilution avec deux fois son volume d'eau distillée.

Un cobaye neuf (N° B. 83. 770 gr.) reçoit 15 cm³ de filtrat.

19 mars 1929. — Le Cobaye B 83 est mort (17^e jours) il pèse 640 gr. (à maigri de 130 gr.)

A l'autopsie : premier passage.



Frottis : B. K —.

Foyers d'hépatisation pulmonaire.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un cobaye neuf (D. 59. 620 gr.).

12 avril 1929 (24 jours après). — Intradermoréaction à la tuberculine filtrée de l'I. P. à 1 p. 10 chez Cob.D. 59. R. —.

22 avril 1929. — Le cobaye D 59 est sacrifié (33^e jour), il pèse 450 gr. (à maigri de 170 gr.)

A l'autopsie : deuxième passage.



Frottis : B. K. —.

Rate augmentée de volume 4 fois.

Abscès de pseudo-tuberculose.

OBSERVATION III

B... Clément, 6 ans (Hôpital Hérold). Lobite supérieure droite.

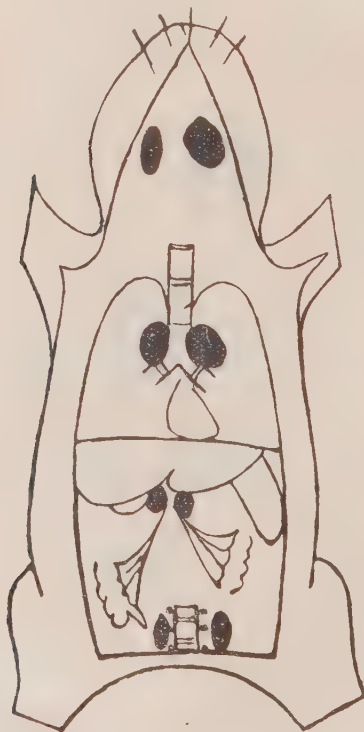
Sang citraté non filtré.

11 avril 1929. — Deux cobayes (D. 75. 315 gr. et D. 76. 340 gr.) reçoivent chacun 10 cm³ de sang citraté non filtré dilué avec deux fois son volume d'eau distillée.

Le cobaye D. 76 est destiné comme témoin.

4 mai 1929. — Le cobaye D. 75 est sacrifié (25^e jours) ; il pèse 320 gr. (stationnaire).

A l'autopsie : premier passage.

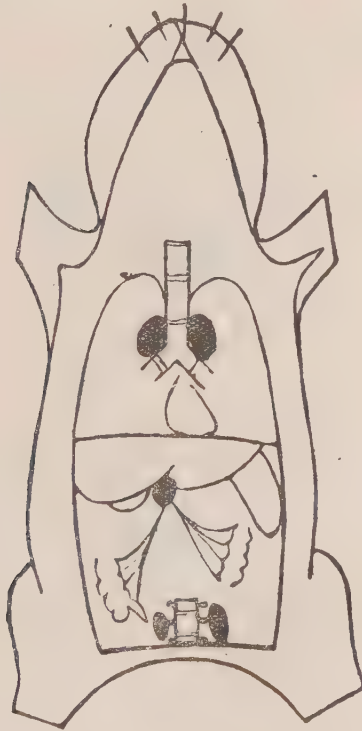


Broyage des ganglions tuméfiés et passage à deux cobayes neufs (n° C. 69. 320 gr. et cobaye n° C. 71 ; 340 gr.)

21 mai 1929 (40 jours après). — Intradermoréaction à la tuberculine filtrée de l'I. P. à 1 p. 10, chez le Cobaye D. 76, témoin, R. —

3 juin 1929. — Le cobaye C. 71 est sacrifié (30^e jour) ; il pèse 400 gr. (a augmenté de 40 gr.)

A l'autopsie : deuxième passage.



Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un Cobaye
neuf (n° A 40. 300 gr.).

9 juin 1929. — Le cobaye C 69 est aussi sacrifié (32^e jour ;
il pèse 450 gr. (a augmenté de 70 gr.).

A l'autopsie : deuxième passage.



Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un Cobaye neuf (N. A. 50. 300 gr.)

13 juin 1929 (62 jours après). — Intradermoréaction à la tuberculine filtrée de l'I. P. à 1 p. 10 chez cobaye D. 76 témoin R. —.

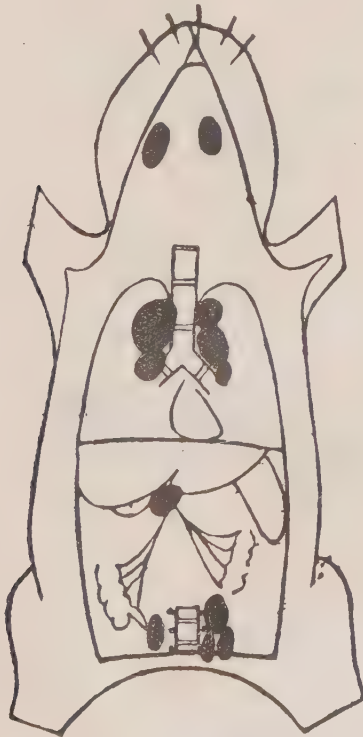
10 juillet 1929. — Intradermoréaction à la tuberculine filtrée I. P. à 1 p. 10 chez cobaye A. 40 (37^e jour); 1^{er} jour R. $\pm$ —^a. 2^e jour R. —.

A. 50 (25^e jours) 1^{er} et 2^e jours R. —.

D. 76 (témoin 3^e mois) : R. —.

3 août 1929. — Le cobaye A 40 est sacrifié (2^e mois); il pèse 450 gr. (a augmenté de 150 gr.

A l'autopsie : troisième passage.



Frottis : B. K. —.

Broyage et ganglions tuméliés et passage à deux cobayes neufs (B. 66 350 gr. et B. 67. 150 gr).

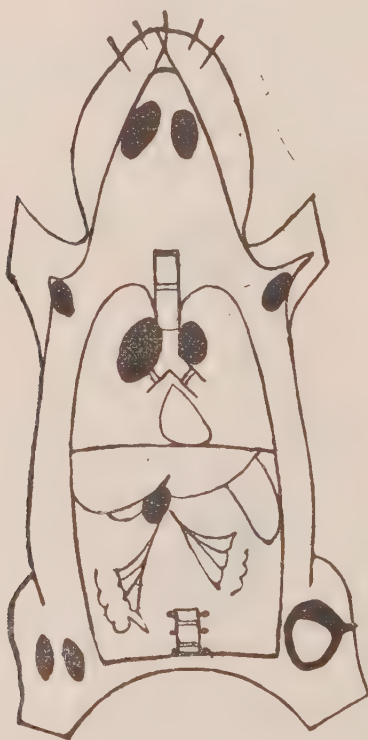
4 août 1929. — Le Cobaye B. 66 est mort.

18 août 1929. — Le Cobaye B. 67 est mort aussi.

9 août 1929. — Le Cobaye A. 50 est sacrifié (2 mois et 5 jours), il pèse 330 gr. (a augmenté de 30 gr.).

A l'autopsie : troisième passage.

Abcès.



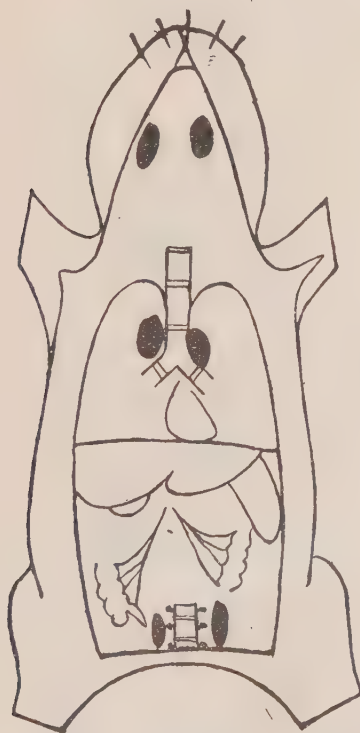
Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à deux petits cobayes âgés de deux semaines (B 71, 75 gr. et B.72 90 gr.)

10 août 1929. — Les cobayes B 71 et B 72 sont morts.

4 septembre 1929. — Le cobaye D 76 (témoin) inoculé le 11 avril 1929 est mort, il pèse 340 gr. (il n'a point maigri). (4 mois environ).

A l'autopsie :



Frottis : B. K. —.

En novembre 1929, interruption des expériences.

Aucun cobaye ne survit.

Sang citraté filtré:

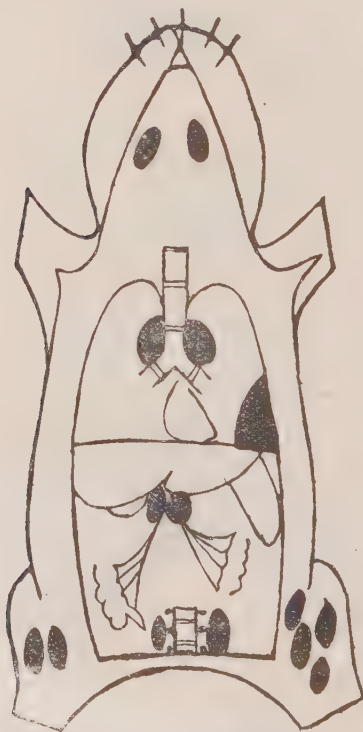
19 avril 1929 (après 8 jours de glacière). — Le reste du sang citraté est filtré sur L 2 après dilution avec deux fois son volume d'eau distillée.

Un cobaye (n° D. 91, 540 gr.) reçoit 15 cc. de filtrat.

6 mai 1929. — Le cobaye D. 91 est sacrifié (18^e jour) ; il pèse 390 gr. (a maigri de 150 gr.).

A l'autopsie : Premier passage.

Foyer d'hépatisation pulmonaire.

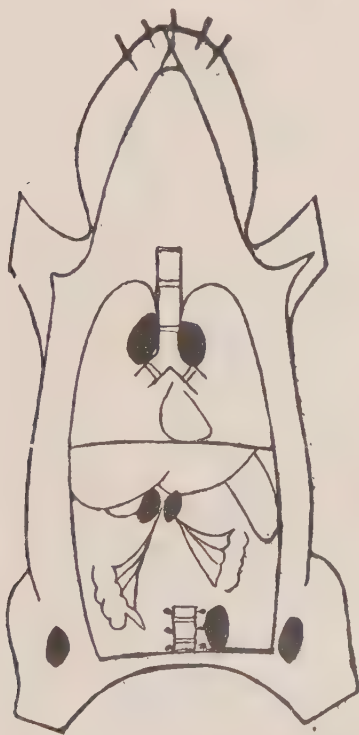


Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à deux cobayes neufs (C. 75 : 370 gr. et C. 76 : 265 gr.) ;

23 mai 1929. — Le cobaye C. 76 est sacrifié (17^e jour) ; il pèse 210 gr. (a maigri de 55 gr.).

A l'autopsie : Deuxième passage.

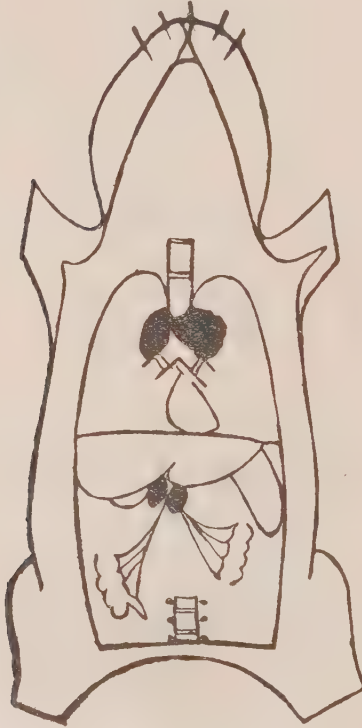


Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions et passage à deux cobayes neufs
(B. 16, 420 gr. et B. 17, 300 gr.).

31 mai 1929. — Le cobaye C. 75 est sacrifié (25^e jour) ; il
pèse 350 gr. (a maigri de 20 gr.).

A l'autopsie : Deuxième passage.



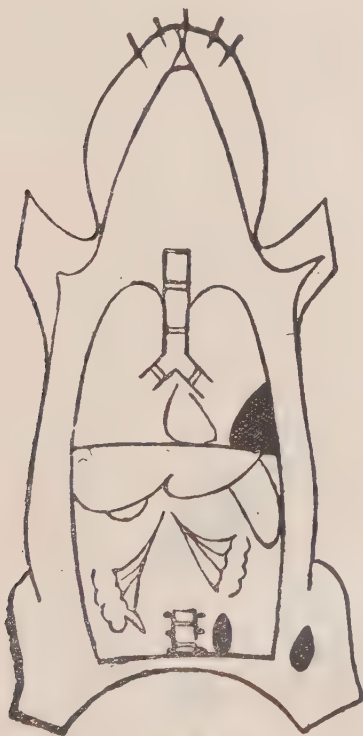
Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un cobaye neuf (n° B. 18 : 600 gr.).

Le même jour, le cobaye B. 17 est trouvé mort (8 jours après).

A l'autopsie : Troisième passage.

Foyer d'hépatisation pulmonaire.



Frottis : B. K. —.

12 juin 1929. — Le cobaye B. 16 du même lot est mort (20^e jour); il pèse 250 gr. (a maigri de 170 gr.). Cachectique (3^e passage) aucune tuméfaction ganglionnaire, ni lésion viscérale.

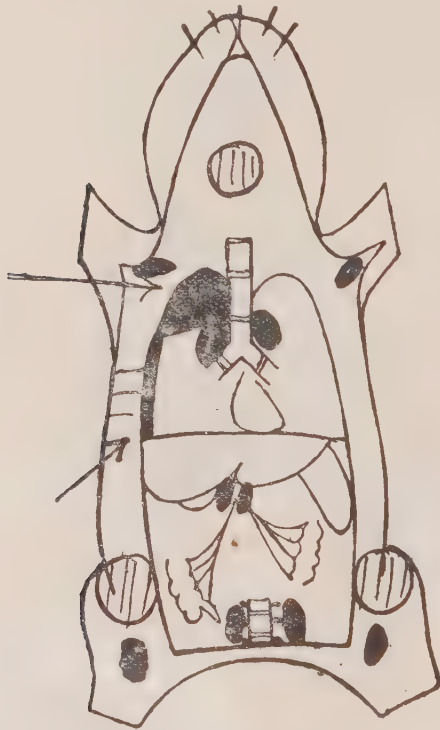
Abcès au point d'inoculation (pneumocoques).

27 juin 1929. — Le cobaye B. 18 est mort (27^e jour); il pèse 525 gr. (a maigri de 75 gr.).

A l'autopsie : Abcès sous-cutanés au niveau du cou et dans les régions inguinales (mal. de Vincent).

A l'autopsie : Troisième passage. Enorme suppuration pulmonaire du lobe supérieur; adhérences avec la paroi.

Pleurésie hémorragique, adhérences.



Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un cobaye neuf (n° B. 29 : 470 gr.).

26 juillet 1929 (30^e jour). — Intradermoréaction à la tuberculine filtrée de l'I. P. 1 p. 10 chez cobaye B. 29 : R. — 2. (rougeur intense).

En novembre 1929, interruption des expériences.

Le cobaye B. 29, 4^e passage, survit.

OBSERVATION IV

U... Maurice, 3 ans 1/2 (Hôpital Hérold). Pleurésie séro-fibrineuse.

Sang citraté non filtré.

12 avril 1929. — Deux cobayes (D. 97, 365 gr. et D. 98 585 gr.) reçoivent chacun 8 cm³ de sang citraté non filtré dilué avec deux fois son volume d'eau distillée; prélevé chez le petit pleurétique afin de chercher la possibilité d'éléments filtrables dans le sang.

Le cobaye D. 98 est conservé comme témoin.

13 mai 1929. — Le cobaye D. 97 est sacrifié (19^e jour); il pèse 350 gr. (a maigri de 15 gr.).

A l'autopsie : Premier passage.



Frottis: B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à deux cobayes neufs (B. 3: 370 gr. et B. 4: 360 gr.).

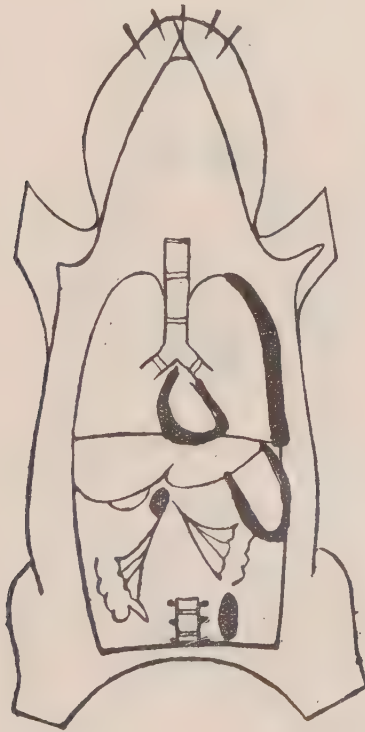
21 mai 1929: Le cobayé D. 98 laissé comme témoin est mort (23^e jour); il pèse 550 gr^m (a maigri de 35 gr.).

A l'autopsie: Premier passage. Le témoin.

Pleurésie; péricardite.

Rate un peu grosse (proc. de péri-splénite).

Pneumocoques.



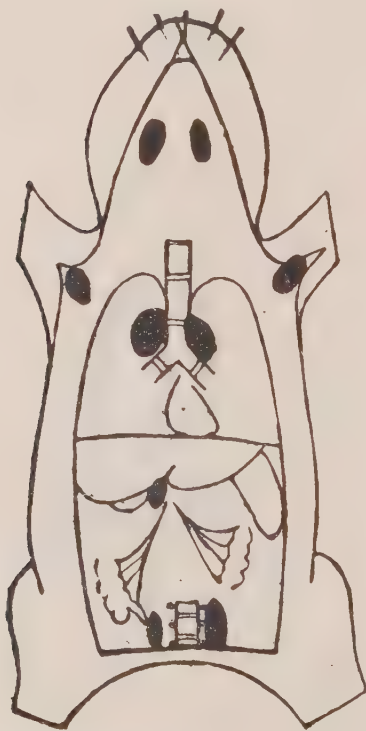
Frottis: B. K. —.

13 juin 1929 (1 mois après) — Intradermo-réaction à la tuberculine de l'I. P. à 1 p. 10, filtrée chez cobaye B. 3, B. 4. R. —.

Le cobaye D. 98 étant mort, le cobaye B. 4 est conservé comme témoin.

15 juin 1929. — Le cobaye B. 3 est sacrifié (33^e jour) ; 450 gr. (a augmenté de 80 gr.).

A l'autopsie : Deuxième passage.



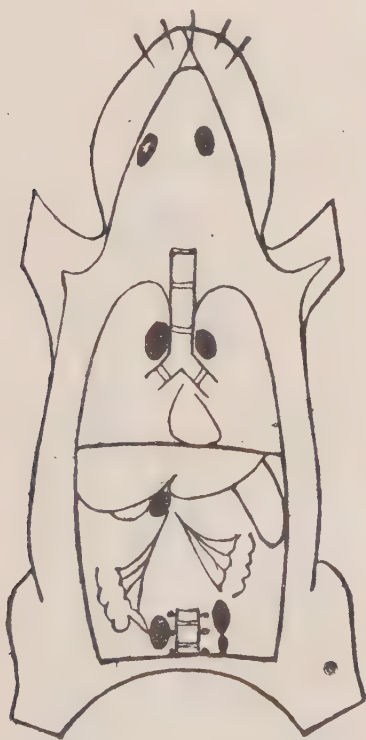
Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un cobaye neuf (B. 30 : 415 gr.).

10 juillet 1929. — Intradermoréaction à la tuberculine filtrée de I. P. à 1 p. 10 chez cobaye B. 4 (58^e jour), B. 30 (25^e jour) R. —.

20 septembre 1929. — Le cobaye B. 30 est mort (plus de 3 mois) ; il pèse 380 gr. (a maigri de 35 gr.).

A l'autopsie : Troisième passage.



Frottis : B. K. —.

(Les lésions étant discrètes n'ont pas suffi pour effectuer un 4^e passage).

En novembre 1929, interruption des expériences.

Le cobaye B. 4 témoin survit dans sa cage.

OBSERVATION V

U... Maurice, 3 ans 1/2 (Hôpital Hérold). Pleurésie séro-fibrineuse.

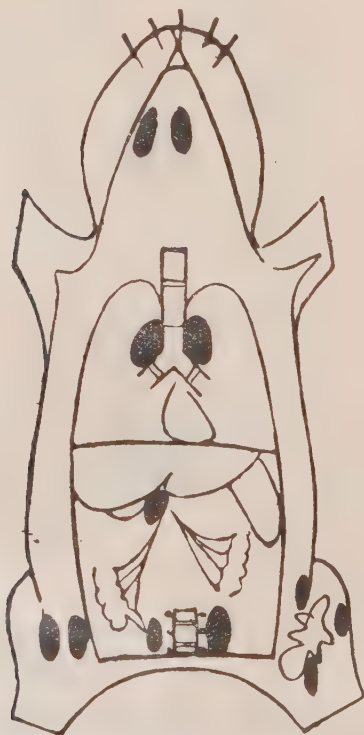
Epanchement séro-fibrineux pleural non filtré.

24 avril 1929. — Deux cobayes (n° 95 330 gr. et D 96 : 425 gr.) reçoivent chacun 12 cm³ de liquide pleurétique non filtré.

Le cobaye D. 96 est conservé comme témoin.

13 mai 1929. — Le cobaye D. 95 est sacrifié (20^e jour) ; il pèse 355 gr. (a augmenté de 25 gr.).

A l'autopsie : Premier passage.



Frottis : B. K —.

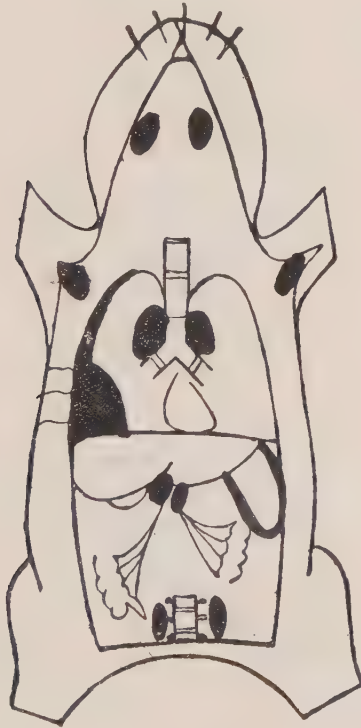
Broyage des ganglions tuméfiés et passage à deux cobayes neufs (B. 1. 480 gr. et B. 2. 360 gr.).

8 juin 1929. — Le cobaye B. I. est sacrifié (26^e jour); il pèse 405 gr. (a maigri de 75 gr.).

A l'autopsie : Deuxième passage. Pleurésie adhésive, un peu d'épanchement.

Foyer d'hépatisation pulmonaire.

Rate un peu tuméfiée, périsplénite.



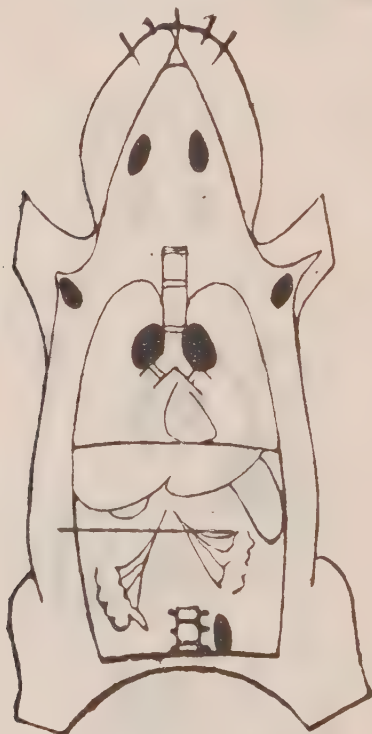
Frottis : B. K. —.

Broyage de ganglions tuméfiés et passage à un cobaye
neuf (n° B. 100 : 320 gr.).

10 juin 1929, — Le cobaye B. 2 est sacrifié (28^e jour) ; il
pèse 450 gr. (a augmenté de 90 gr.).

A l'autopsie :

Périsplénite, adhérences.



Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un cobaye neuf (B. 20, 350 gr.).

15 juin 1929 (1 mois 1/2 après). — Intradermoréaction à la tuberculine filtrée de l'I. P. à 1 p. 10 chez cobaye D. 96 témoin. R. —.

10 juillet 1929. — Intradermo-réaction à la tuberculine filtrée chez :

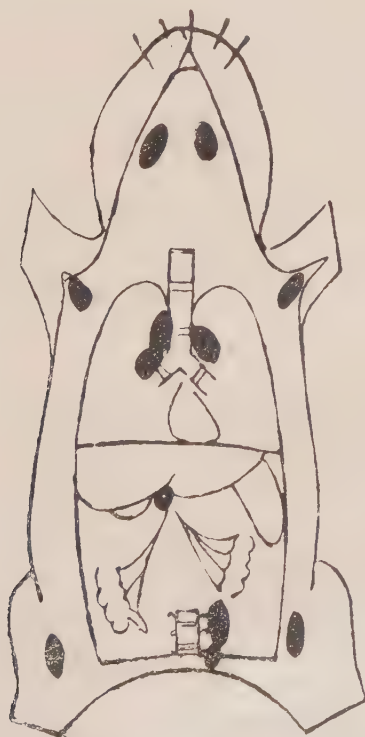
Cobaye D. 96 (témoin) (2 mois 1/2) R. —.

B. 20 (30^e jour) (2 mois 1/2) R. —.

B. 100 (32^e jour) : 1^{er} jour R. $\pm$? ; 2^e jour R. —.

13 août 1929. — Le cobaye B. 100 est sacrifié (2 mois et 5 jours); il pèse 400 gr. (a augmenté de 80 gr.).

A l'autopsie : Troisième passage.



Frottis : B. K. —.

Broyage des ganglions tuméfiés et passage à un petit cobaye neuf (B. 73 : 100 gr.) ; il est mort le lendemain.

6 septembre 1929. — Le cobaye D. 96 témoin inoculé le 24 avril 1929 est mort (4 et 1/2 environ après l'inoculation directe de l'épanchement) ; il pèse 350 gr. (a maigri de 75 gr.).

A l'autopsie : Aucune tuméfaction ganglionneuse, aucune lésion viscérale.

En novembre 1929, interruption des expériences.

Le cobaye B. 20, troisième passage, survit.

RÉSULTATS

Nos résultats se rapprochent à ceux obtenus par d'autres auteurs.

I. — Dans 3 cas sur 8 nous avons pu provoquer chez les cobayes inoculés avec le filtrat de sang de 2 cas de granulie pulmonaire et d'un cas de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséeuse bilatérale, l'infection atypique décrite par M. A. Calmette et J. Valtis et confirmée par d'autres auteurs, infection provoquée par les éléments filtrables du B. K. : hypertrophie de divers groupes ganglionnaires avec présence de B. K. caractéristiques.

Ainsi que les différents auteurs qui ont fait des expériences semblables, nous n'avons constaté dans nos 3 cas positifs ni chancre d'inoculation ni adénite ni lobite.

Nous n'avons pu dans aucun cas obtenir de culture visible par ensemencement de filtrats dans les milieux habituels.

Nous n'avons non plus obtenu chez nos cobayes inoculés avec les filtrats de produits ci-dessus, de réaction à la tuberculine positive. Dans un cas cette réaction a été douteuse.

D'un autre point de vue nos résultats confirment les résultats obtenus antérieurement par notre maître, M. Armand Delille, A. Saenz et G. Bertrand, Bonciu et Jonesco. d'autre part : Au cours de la granulie pulmonaire le sang circulant est susceptible de véhiculer des éléments filtrables du B. K., ce qui a son importance dans le problème de septicémies tuberculeuses.

Ces éléments filtrables peuvent aussi circuler dans le sang au cours de la tuberculose pulmonaire, comme déjà J. Valtis et Mlle Missiewitz, Bonciu et Jonesco, M. Léon Bernard, Thoyer et Desbuquois ont observé dans leurs expériences et nous-mêmes avons constaté dans un cas de tuberculose pulmonaire, ulcéro-caséeuse.

II. — Par contre dans 5 cas sur 8, nous avons eu des résultats que nous considérons comme négatifs. L'hypertrophie ganglionnaire a été constante, mais, dans aucun de ces cas, nous n'avons pu, malgré les recherches les plus persévérantes, déceler la moindre forme bacillaire acido résistante. Ces produits étaient les suivants :

Sang de granulie généralisée chez un enfant de 5 ans (sang total et filtrat).

Sang de granulie pulmonaire chez un enfant de 9 ans (sang total et filtrat).

Sang d'enfant de 6 ans atteint de tuber. pulmonaire (lobite supérieure droite; sang total et filtrat).

Sang d'enfant de 3 ans 1/2 atteint de pleurésie séro-fibrineuse (sang total seulement).

Liquide de pleurésie (cas précédent).

Nous ignorons la raison de ces échecs. Nous nous proposons de discuter dans le chapitre consacré à la discussion, l'explication qu'on peut donner de ces cas négatifs. Toutefois nous avons suivi la même technique aussi bien pour les cas négatifs que pour les cas positifs :

Longue recherche.

Doses plutôt fortes.

Suppression des animaux dans les délais conseillés par les auteurs.

TROISIÈME PARTIE

TRAVAUX CONTRADICTOIRES

La découverte de la filtrabilité du B. K. n'est pas admise sans conteste. De bons auteurs comme Pétroff (de Saranak-Lake), Bruno Lange (de Berlin), Kirchner, Selter, se sont élevés contre cette notion sur la filtrabilité du bacille tuberculeux, à la Conférence de l'Union internationale contre la tuberculose réunie à Rome en septembre 1928. D'autre part des objections analogues ont été publiées par d'autres auteurs.

Tout d'abord, un certain nombre d'auteurs ont toujours eu des résultats négatifs :

Les auteurs italiens : Montemartini, Dessy, Petraghani, Jossler en Allemagne, A. Fessler, Lombardo, Escoven.

Montemartini et Petraghani ont bien observé l'hypertrophie ganglionnaire mais ils n'ont pu dans aucun cas, comme les autres auteurs, déceler le B. tuberculeux.

Bulle de Figueiredo de l'Institut Oswaldo Cruz, sur des coupes de ganglions trachéo-bronchiques de cobaye préalablement inoculés avec des filtrats de

liquide pleurétique tuberculeux, a rencontré après coloration par le Ziehl-Neelsen, des éléments acido-résistants en forme de bâtonnets ou des cocci. Une étude attentive lui a prouvé qu'il s'agissait des granulations leucocytaires; les tissus ne présentant aucune des lésions caractéristiques des processus inflammatoires tuberculeux.

L'auteur a retrouvé les mêmes bâtonnets prenant le Ziehl dans les ganglions lymphatiques péribronchiques du cobaye normal à côté de pseudo-granulations fuchsinophiles de Russel dont les dimensions en particulier sont beaucoup plus grandes. Les granulations leucocytaires acido-résistantes se montrent amphophiles, après coloration par le Giemsa.

Aussi l'auteur appelle-t-il l'attention sur la possibilité d'une confusion avec le B. tuberculeux en particulier lorsqu'on trouve ces bâtonnets acido-résistants dans des tissus sans lésions histologiques propres à la tuberculose, « comme il peut arriver dans les expériences tendant à démontrer la filtrabilité ou le passage à travers le placenta du bacille tuberculeux ».

M. Zechnovizer et T. A. Karout ont effectué des expériences de filtration des produits tuberculeux (crachats, cultures et pus) avec des bougies de porosité variables. Toutes les précautions ont été prises pour éviter les erreurs inhérentes à la technique. Il a été fait en tout 42 séries d'expériences avec 46 bougies différentes sur plus de 100 cobayes.

De l'ensemble de leurs recherches ils concluent

que, bien que rare et peu constant, le passage du bacille tuberculeux à travers la bougie est certain. Le liquide obtenu après filtration est capable de provoquer chez les cobayes des altérations spécifiques, dans les ganglions bronchiques. Ceux-ci renferment parfois des bacilles tuberculeux. On ne constate des lésions dans aucun autre organe sauf dans la rate où l'on trouve des cellules géantes.

Pour ce qui est de la nature du virus qui passe à travers les bougies, les auteurs estiment qu'il s'agit plutôt d'une sorte de biogènes (fragments) du bacille tuberculeux que d'un virus filtrant véritable.

A. Philibert qui en 1912 avait répété sans succès l'expérience de Fontès revient dans une revue récente et y fait les remarques suivantes :

1^o La constatation de corpuscules ou de bâtonnets acido-résistants dans les cultures des ganglions lymphatiques des cobayes en l'absence de lésions histologiquement tuberculeuses ne peut pas être interprétée comme correspondant à des bacilles tuberculeux. Dans les ganglions du cobaye *normal* (comme de celui inoculé avec des filtrats) on trouve des granulations pseudo-fuchsinophiles, « granulations de Russel », et des bâtonnets également fuchsinophiles qui ne sont point des microbes ainsi que l'a montré Figueirido.

2^o La présence de filaments cyanophiles dans les cultures faites avec des filtrats ne peut servir de preuve ; trop de filaments sont rencontrés dans l'eau de pommes de terre même stérile et nous n'avons

pas le droit de les considérer comme appartenant au bacille tuberculeux s'ils n'évoluent pas à un moment donné vers la formation de bacilles acido-résistants.

3^o Enfin lorsque certains auteurs ont obtenu, contrairement à la majorité, des lésions indiscutablement tuberculeuses par la primo-inoculation du filtrat on peut se demander si la filtration n'a pas laissé passer des bacilles intacts.

4^o Il semble à l'auteur que les précautions rigoureuses de la filtration n'ont pas toujours été réalisées par les auteurs qui ont cru observer la filtration du bacille.

A l'Union Internationale contre la Tuberculose (septembre 1928) : Pétroff de (Saranak-Laké) a formulé les conclusions suivantes :

1^o Il n'a pas réussi à obtenir des cultures en partant des produits filtrés à travers Berkefeld préparés avec une culture pure de B. tuberculeux ou avec des crachats contenant un grand nombre de bacilles.

2^o Il n'a pas observé de tuberculose aboutissant à une maladie évolutive soit chez les mères inoculées avec ces filtrats soit chez leurs enfants.

3^o Il n'a pu démontrer la présence de granulation positive chez ces enfants et, chez des cobayes adultes inoculés avec ces filtrats, on a observé des éléments acido-résistants dans une proportion de 36 %.

4^o Cependant il a également observé ces éléments A. R. dans les ganglions lymphatiques d'animaux normaux en apparence et qui n'avaient

jamais été inoculés avec ces filtrats dans une proportion de 38 %.

5° Les résultats positifs rapportés par d'autres auteurs sont très probablement dus à des organismes qui peuvent passer exceptionnellement à travers le filtre Berkefeld. Plusieurs facteurs peuvent faciliter ce passage par exemple : *a)* des filtres imparfaits ; *b)* la pression en usage pour cette filtration ; *c)* le milieu de culture employé et *d)* l'électro-charge de la bougie.

Bruno Lange (de Berlin) y a formulé les conclusions suivantes :

1° Sur 37 essais de filtration le passage du B. N. au travers du filtre Chamberland a pu être démontré.

2° La preuve ne peut en être faite que par l'inoculation du cobaye et l'examen microscopique du filtrat, les essais de culture étant constamment restés négatifs. Ces résultats négatifs ne doivent pas surprendre vu l'énorme difficulté de déceler par la culture et surtout par l'examen microscopique quelques rares bacilles contenus dans une grande quantité de liquide.

3° La filtrabilité relative du B. de la tuberculose ne confère pas au B. K. une situation spéciale, car les bougies de Chamberland ne peuvent être considérées comme absolument imperméables ainsi que l'expérience l'a démontré pour d'autres bactéries de très petites dimensions, comme par exemple celles du rouget.

4° Il considère que les lésions anatomo-pathologiques constatées chez les 4 animaux où l'inoculation a réussi peuvent être expliquées par une injection au moyen d'un très petit nombre de *B. K. typiques*. Lorsque les lésions sont peu considérables et tendent à la guérison on doit penser en premier lieu à l'action des bacilles de faible virulence ayant traversé le filtre.

5° Dans leur ensemble, ses travaux ne fournissent la preuve de l'existence d'un ultra virus tuberculeux.

Kirchner (de Hambourg), en de nombreuses expériences sur des cobayes, n'a pas réussi à avoir des résultats concluents ; toutefois, il a vu dans un certain pourcentage des réactions à la tuberculine et il a trouvé après une longue recherche de très rares bacilles acido-résistants dans les frottis des ganglions. Après de multiples efforts faits pour arriver à des cultures de filtrats il a récemment réussi à trouver dans deux cas en des milieux liquides, à côté des formes se colorant en bleu et non cultivables quelques rares formes acido-résistantes. La filtration d'une de ces dernières cultures donnait un filtrat dans le sédiment duquel, après une incubation de 17 jours, on a trouvé deux petits amas de bacilles acido-résistants.

S'il y a des éléments filtrables, il doit y avoir des éléments intermédiaires entre les virus filtrables et la forme bacillaire acido-résistante typique. On peut arriver à de telles formes intermédiaires non acido-résistantes en partant des cultures de bacilles de,

Koch typiques si l'on emploie des méthodes spéciales de culture, surtout la culture en profondeur dans certain milieux liquides.

On obtient les mêmes formes avec toutes transitions à la forme acido résistante par des cultures d'organes tuberculeux dans les milieux liquides, dans des cas où le milieu solide donne une culture tuberculeuse typique ou bien reste stérile. On trouve les mêmes formes atypiques dans des frottis d'organes tuberculeux.

La question de l'existence des éléments filtrables doit donc être considérée comme une partie du problème du polymorphisme du bacille de Koch et doit être résolue en même temps que celui-ci.

Selter (Allemagne) y a formulé les conclusions suivantes :

1^o Des modifications des tissus indiquant une lésion tuberculeuse ne furent jamais produits chez les cobayes par des inoculations de filtrats ;

2^o Les bacilles tuberculeux typiques identifiés par la culture où l'inoculation au cobaye n'ont jamais été obtenus dans les ganglions des animaux inoculés avec le filtrat ;

3^o Jamais encore il n'a pu constater une augmentation de la résistance chez les cobayes inoculés avec le filtrat ;

4^o L'hypothèse d'une perméabilité des éléments filtrables pour la voie placentaire et provoquant la formation des lésions tuberculenses ou des lésions

contenant des B. K. dans l'organisme du nouveau-né ne peut être vérifiée.

Il faut donc d'après Selter admettre que la tuberculose congénitale reste toujours un fait extrêmement rare, n'ayant aucune relation avec les formes filtrables du B. K.

Dessy (de Milan) qui a d'ailleurs enregistré constamment des résultats négatifs, y demande que des nouvelles recherches soient entreprises pour éliminer l'hypothèse éventuelle d'une action toxique et celle du passage de fragments de germes.

Récemment Hababou-Sala dans deux séries d'expériences faites, la première avec des filtrats portés à 80° pendant 20', la seconde avec de la tuberculine brute de l'Institut Pasteur, a pu produire chez des cobayes les mêmes lésions que celles « attribuées par nos prédécesseurs à une forme filtrable du bacille tuberculeux ». Or cet auteur prétend que la tuméfaction du système lymphatique observé chez les cobayes après inoculation de filtrats n'est pas due à l'ultravirus tuberculeux mais à une toxine contenue dans les filtrats.

W. P. Thompson et F. Frobischer sur 60 cobayes ayant reçu dans la cavité péritonéale 5 cmc. de filtrat (Berkefeld) de produits pathologiques bacillifères (urines, crachats, exsudats pleuraux et péritonéaux, puis d'abcès froids) les deux tiers sont morts en 2 ou 3 mois de causes diverses (pneumonie lobaire banale principalement) sans présenter aucun signe en tuberculose. Des bacilles acido-résistants ont

été observés dans les ganglions lymphatiques de 35 % d'entre eux. Mais ayant trouvé dans les ganglions des germes analogues, les auteurs concluent que la présence d'éléments acido-résistants ne peut être interprétée comme la preuve d'une infection par les éléments filtrables du bacille de Koch.

Récemment Selter et Blumenberg reviennent sur la question des formes filtrables du B. K. Depuis deux ans ces auteurs ont institué de nombreuses expériences sur la filtrabilité du B. K. La filtration (Berkefeld et membranes filtrantes) a été effectuée sous une pression négative de 7, 5 mm. Hg. et a porté sur du matériel prélevé sur des cobayes tuberculeux, ainsi que sur des crachats positifs et des cultures pures de B. K.

200 cobayes ont été inoculés avec des filtrats ainsi obtenus. Dans une seule des 17 séries d'expériences, on a pu constater des lésions tuberculeuses mais l'ensemencement du filtrat en question avait montré le passage de bactéries témoins de la filtration. A plusieurs reprises, l'inoculation des filtrats fut suivie de l'hypertrophie des ganglions régionaux sans que la biopsie fut déceler la présence dans ceux-ci de modifications tuberculeuses. Par ailleurs dans les frottis de suc ganglionnaire aussi bien chez les animaux témoins que chez les cobayes traités, ils ont constaté des bacilles acido-résistants. Tous les essais de culture ainsi que de passage sur cobayes sont restés négatifs. Les auteurs ne voient pas de raison pour penser qu'il s'agissait de B. tuberculeux.

Enfin une série d'expériences constituée pour établir si les cobayes traités par les filtrats se comportaient autrement que les cobayes témoins vis-à-vis de l'inoculation de bacilles virulents, a donné également des résultats négatifs. Tout en admettant la possibilité du passage à travers les filtres de fragments de *B. tuberculeux* (biogènes de Zechnovizer et Karout) qui peuvent donner naissance à un processus tuberculeux, les auteurs mettent en doute l'existence chez le *B. tuberculeux* de formes filtrables invisibles.

DISCUSSION

Comment expliquer les faits constamment négatifs de certains auteurs ?

Si l'on tient compte de ce point que les travaux de ces auteurs ont été effectués à une époque (1926) où l'on n'était pas encore suffisamment familiarisé avec les expériences de ce genre, époque où certains points de technique de ces expériences n'étaient pas encore suffisamment connus, époque, enfin, où les idées nouvelles sur la biologie du B. K. révolutionnaient encore les esprits, on est conduit à penser que les résultats constamment négatifs de ces auteurs sont dus probablement à ce que ces derniers n'ont pas suffisamment longtemps examiné leurs lames.

En effet, comme dit J. Valtis, « en dehors de certains points de technique qui ne s'acquièrent que par une longue pratique, ce qui rend ces expériences difficiles et parfois décevantes, c'est que la recherche des bacilles dans les frottis est extrêmement longue et nécessite souvent, lorsqu'on n'est pas aidé par le hasard, jusqu'à 6 heures d'examen par lame. »

Cette omission que nous reprochons à ces auteurs, avait probablement à sa base le fait, ou plutôt la surprise, de ne pas retrouver à l'autopsie de leurs

cobayes inoculés avec des filtrats, des lésions de tuberculose classique.

Nous avouons qu'au début de nos expériences, nous éprouvions le même sentiment de désespoir de trouver dans quelques ganglions tuméfiés, ou même guère tuméfiés, des B. K.

Nous insistons sur l'importance de ce point dans ces recherches : l'absence de lésions nodulaires, et surtout à la primo-inoculation, sur les viscères, est un fait quasi constant ; la présence de telles lésions à la primo-inoculation est l'exception. Et les auteurs qui ont obtenu chez le cobaye de primo-inoculation des lésions nodulaires et ont cru apporter ainsi une contribution à cette étude, ont commis très probablement des erreurs de technique de filtration qui ont permis le passage à travers la bougie des B. K. normaux. Les lésions nodulaires ne s'observent habituellement qu'après un certain nombre de passages, ce qui, d'ailleurs, a été rarement réalisé.

Par contre, malgré les recherches les plus longues des frottis de ganglions de cobayes inoculés avec des filtrats de produits tuberculeux, on n'arrive pas à mettre en évidence de bacilles tuberculeux.

On ne trouve pas de B. K. que dans 36 à 38 % de cas.

La raison de l'inconstance de cas positifs peut tenir, à notre avis, à plusieurs raisons :

1^o A l'absence, dans le produit donné, d'éléments filtrables ;

2^o A l'insuffisance des doses du filtrat inoculées,

comme ce fait a été remarqué par J. Valtis et d'autres auteurs.

Il faut inoculer des doses entre 5-10, même 15 cc³ de filtrat.

3° A la suppression précoce ou trop tardive des animaux inoculés.

D'après l'opinion des auteurs dont les expériences ont porté sur un grand nombre de cas, il semble que le moment optimum pour sacrifier les cobayes est entre 15 jours et 2 mois. Plus tard, les B. K. issus des éléments filtrables seraient susceptibles d'être éliminés.

4° A la nature de l'Ultravirus.

Arloing et Dufourt ont décrit une forme anatomo-clinique d'infection par ultravirus, éphémère, bénigne : l'infection ne se traduit que par l'apparition temporaire de l'allergie tuberculinique. Si on sacrifie les animaux, on ne trouve ni bacilles ni lésions : c'est l'infection à « Virus labile ».

Les assertions de B. Figueredo, auxquelles paraît se rallier Philibert (nature leucocytaire de bâtonnets acido-résistants rencontrés dans les ganglions de cobayes inoculés avec les filtrats) ne sont pas justifiées.

Cette confusion, que cet auteur craint, est possible. Ces formations sont connues depuis très longtemps. Mais, en ce qui nous concerne, les éléments acido-résistants que notre examen a révélés n'étaient pas des granulations, mais des bâtonnets acido-résistants qui, sauf dans un cas, étaient bien homo-

gènes et non granuleux, ce qui ne pouvait prêter à confusion. Leur aspect était tout ce qui est des plus caractéristiques. Dans un cas, un bâtonnet acido-résistant était granuleux et occupait le centre d'un petit cercle absolument blanc, cercle qui ne rappelait en rien la figure du leucocyte, et le bâtonnet inclus incurvé, acido-résistant, granuleux, ne laissait ombré de doute sur sa nature.

L'assertion de B. Figuereido est une vue d'esprit, elle est unique et contraste, pour ce qui est de la nature de ces éléments, avec les affirmations des bactériologistes d'une réputation universelle. Ce sont bien des B. K. Ce point n'est pas discuté. C'est la provenance de ces B. K. qui est différemment interprétée par certains auteurs.

La proposition de Zechnovizer et T. A. Karout (fragments de bacilles de Koch) ne peut pas être rejetée *a priori*. On ignore complètement la nature de ce qui passe à travers la bougie et donne issue à des B. K. dans les ganglions du cobaye inoculé avec des filtrats.

Mais ce qui rend cette hypothèse intenable, c'est que, même s'il s'agit de fragments de B. K., ces fragments, comme les bacilles de Koch eux-mêmes, doivent déterminer chez les cobayes inoculés un processus tuberculeux. Or, comme nous l'avons fait remarquer plus haut, ces lésions sont exceptionnelles. Tous les auteurs ont obtenu des résultats concordants à ce point de vue. Ces ganglions, au

point de vue histologique, comme l'ont montré Arloing et ses collaborateurs, sont caractérisés par l'absence de caséification et de lésions tuberculeuses spécifiques et par la prolifération de cellules du reticulum et de la trame conjonctive.

Et nous arrivons à l'opinion de Petroff (infection spontanée du cobaye).

Il est universellement admis actuellement que la tuberculose spontanée du cobaye est pratiquement inexistante.

Remlinger, dont les expériences sur ce sujet portent sur plusieurs centaines d'animaux, est catégorique :

« On est frappé, dit Remlinger, du grand nombre d'expériences où tout était réalisé pour que la contagion se produisit et où elle n'a pas été observée.

« Même au cas de lésions cutanées desservant leurs bacilles sur le pelage et sur les aliments, la contamination ne s'effectue que moyennant le contact intime et prolongé que crée la cohabitation dans une même cage étroite ; encore voit on souvent la contagion faire défaut (1 cas positif sur 5-6 négatifs) alors que toutes les conditions étaient réunies pour la créer : jeune âge des animaux, étendue des lésions cutanées, prolongation de la durée de la vie en commun, etc... Les cobayes atteints de tuberculose fermée, de beaucoup les plus nombreux dans les laboratoires, sont le point de départ d'une contagion bien plus rare encore (1 fois sur 12-15 en

moyenne) et, peut-on dire, tout à fait exceptionnelle. Jamais, en dépit de la présence constante de B.K. dans la bile, c'est-à-dire dans les matières fécales (2 cobayes sur 3) et dans l'urine (1 cobaye sur 2), la contamination n'a pu être réalisée en dehors du contact intime dans la même cage avec l'animal malade. Aucune contagion d'une cage à une cage immédiatement voisine, aucune contamination par la cage souillée qu'un cobaye tuberculeux vient de quitter. Aucune contagion dès que les cobayes, au lieu d'être étroitement accolés dans la même cage à leurs congénères tuberculeux, ont quelques mètres de parcours à leur disposition. Il existe aussi un manque évident de parallélisme entre la grande réceptivité du cobaye à la tuberculose expérimentale et la rareté, chez lui, de la maladie spontanée. »

J. Valtis, depuis le début de ces expériences sur la filtrabilité du bacille tuberculeux, à plusieurs reprises a recherché si le système ganglionnaire des cobayes neufs pouvait déceler des bacilles acido-résistants. Dans aucun cas, cet auteur n'a pu déceler la moindre forme bacillaire acido-résistante.

Des recherches analogues avec des résultats constamment négatifs ont été faites par Lydia Rabinowitch-Kempner, L. Lange par Mellon et Eliz Jost, T. de Sanctis Monaldi et enfin, par A. Saenz dont les expériences portent sur plus de 200 animaux.

D'ailleurs, pour J. Valtis, la présence de bacilles acido-résistants dans les ganglions épiploïques et l'épiploon ainsi que dans les leucocytes du liquide

péritonéal chez les cobayes inoculés par voie péritonéale avec des filtrats tuberculeux ainsi qu'il l'a montré avec L. Nègre, A. Bocquet et Mlle Certon-ciny. donnent la preuve irréfutable que les bacilles que l'on trouve dans le système lymphatique des cobayes après inoculation des filtrats, ne sont pas dus à une infection spontanée, mais proviennent des éléments filtrables inoculés.

Enfin le fait, dit J. Valtis, de trouver des bacilles tuberculeux après inoculation des filtrats dans les tissus des poules, ainsi que l'a vu F. de Potter, et des bacilles acido-résistants typiques dans les ganglions d'un agneau issu d'une brebis inoculée avec l'ultravirus tuberculeux sous la peau, comme nous l'avons constaté avec A. Saenz, démontre que les assertions de Petroff ne peuvent avoir aucune valeur scientifique. »

Bruno Lange pense que l'infection atypique provoquée chez les cobayes inoculés avec des filtrats de produits tuberculeux est due à quelques unités de B. K. ayant pu traverser les bougies (Infection pauci-bacillaire).

Cependant, Bruno Lange, Löwenthal et J. Valtis ont observé que l'inoculation à un cobaye seulement de quelques unités bacillaires, reproduit toujours le type habituel de la tuberculose expérimentale de cet animal.

De plus, dit J. Valtis, la présence des éléments filtrables dans les filtrats de produits extrêmement

pauvres en bacilles tuberculeux acido-résistants et surtout après double filtration de ceux ci, va à l'encontre de cette hypothèse.

Pour les mêmes raisons, il ne peut s'agir non plus d'une infection pauci-bacillaire dans les expériences faites avec des produits non filtrés.

Paisseau, J. Valtis et A. Saenz font remarquer que dans ces expériences, il ne s'agit plus de l'inoculation de quelques éléments bacillaires, puisqu'on retrouve sur les lames des bacilles *en amas*, parfois même en très grande abondance. Ce fait, seul, d'après ces auteurs, suffit à démontrer que la forme atypique de la tuberculose ainsi obtenue chez le cobaye avec des produits non filtrés est due à la présence d'un bacille de virulence atténuée, présentant exactement les mêmes caractères que les bacilles acido-résistants issus de l'ultravirus tuberculeux. Les auteurs invoquent certains faits retrouvés dans la littérature qui viennent confirmer cette manière de voir.

A. Stanley, Griffith, Weber et Stiffenhagen, Eber et Brunet, et enfin la Commission anglaise, ont isolé, dans les lésions articulaires ou ostéo-articulaires, ganglionnaires, cutanées, hydarthrose chronique, kyste du cordon spermatique, des bacilles humains avirulents pour le cobaye.

Il semble plutôt, d'après M. Valtis, que la forme clinique si particulière de la tuberculose expérimentale provoquée par les éléments filtrables du B. K.

soit due à une virulence atténuée des B. K. issus des éléments filtrables.

J. Valtis, Arloing, Dufourt et Malatre, Nelis, F. R. Parteroyo et Ralph Mellon et Eliz Jost et L. Lange, inoculant à des cobayes neufs des lésions bacillifères prélevées à l'autopsie de cobayes inoculés avec des filtrats, n'ont pu provoquer chez les cobayes de passage des lésions caséeuses, mais des lésions atypiques analogues à celles provoquées par les filtrats.

Par contre, des auteurs ayant procédé à des passages successifs, sont arrivés dans quelques cas à exalter la virulence des bacilles issus des éléments filtrables et déterminer finalement la tuberculose classique.

De tels faits ont été obtenus par J. Valtis, L. Nègre, A. Boquet et Mlle Certonciny, Arloing et Dufourt, H. Durand, Kourilsky et R. Benda, A. Saenz, Van Deinse, A. Calmette, A. Couvelaire, J. Valtis, Lacomme et A. Saenz.

C'est que les bacilles issus des éléments filtrables des B. K. peuvent posséder une virulence plus élevée qu'habituellement, on voit alors provoquer, après un certain nombre de passages successifs, des lésions de tuberculose classique.

J. Valtis, A. Durand, R. Kourilsky et Benda, Arloing, Dufourt, A. Josserand et Charachon, ont attiré l'attention sur ce point.

La variété de la souche et la résistance indivi-

duelle des cobayes paraissent aussi jouer un rôle dans le déterminisme des lésions.

Pourrait on se demander même si le cobaye est, comme pour le B. K. normal, l'animal de choix pour les recherches sur les éléments filtrables du bacille de Koch ?

Des essais dans ce sens seraient à entreprendre.

L'origine toxique de l'infection atypique des animaux inoculés avec des filtrats tuberculeux, opposée par Habadou-Sala, est contredite par des expériences de Saenz et Van Deinse. Ces auteurs ont démontré que les lésions analogues reproduites chez les cobayes par Habadou-Sala après injection de tuberculine brute de l'Institut Pasteur, sont dues aux bacilles morts intacts et conservant toute leur acido-résistance que l'on peut aisément mettre en évidence en assez grand nombre dans le culot de centrifugation de la tuberculine et dans les ganglions de cobayes inoculés avec 2 cmc. de tuberculine brute.

Les lésions anatomiques des animaux inoculés avec des filtrats sont-elles spécifiques des éléments filtrables du B. K. ?

A. Saenz et F. Van Deinse ont fait remarquer que l'hypertrophie des ganglions viscéraux a été fréquemment constatée chez des cobayes normaux. Aussi pensent-ils que l'action pathogène des éléments filtrables du bacille de Koch ne peut être affirmée que si les animaux inoculés présentent des

bacilles acido résistants typiques dans leur système ganglionnaire.

R. Mellon et E. Jost ont fait la même remarque.

Nous-même nous sommes conduit à considérer que l'hypertrophie ganglionnaire chez les cobayes inoculés avec des filtrats de produits de nature tuberculeuse, n'est pas une lésion spécifique, mais un syndrome anatomique si l'on peut dire. Dans nos 5 cas négatifs, nous avons constamment obtenu des hypertrophies des divers groupes ganglionnaires, semblables à celles de nos 3 cas positifs. Cependant, malgré une recherche minutieuse et très longue, nous n'avons pu déceler de B. K. dans les ganglions hypertrophiés de nos 5 cas négatifs.

Avions-nous affaire à des filtrats dépourvus d'éléments filtrables ? C'est possible.

Avons-nous inoculé de faibles doses ? Cependant, nous n'avons jamais inoculé moins de 5 cmc. Nous avons plutôt inoculé de fortes doses de 10 et 15 cmc.

Avons-nous supprimé nos cobayes trop tôt ou trop tard ?

Nous ignorons la raison. Toutefois, les hypertrophies ganglionnaires ont été constantes et ne nous ont pas montré de B. K. en dépit de plus longues recherches.

Aussi, à défaut de B. K. dans les ganglions hypertrophiés, on n'est pas autorisé à conclure à l'existence, dans le filtrat inoculé, d'éléments filtrables du B. K.

L'hypertrophie ganglionnaire doit inciter à la recherche du bacille de Koch, mais en l'absence certaine de B. K., elle est insuffisante à elle seule.

Et inversement, l'absence de grosses hypertrophies ganglionnaires ne doit pas faire examiner avec moins de minutie les lames de ganglions qui peuvent être à peine tuméfiés.

DISCUSSION

DU RÔLE DE L'ULTRAVIRUS TUBERCULEUX DANS L'HÉRÉDITÉ TUBERCULEUSE

Nous avons exposé brièvement ailleurs, l'état de connaissances en matière d'hérédité tuberculeuse jusqu'à la mise en évidence de la filtrabilité du B. K.

De même, nous avons exposé les conclusions de M. A. Calmette, J. Valtis et Laconime d'une part, Arloing et Dufourt d'autre part, au sujet du rôle des éléments filtrables dans l'hérédité tuberculeuse.

Nous les résumons :

Suivant ces auteurs, le passage de l'ultravirus à travers le placenta est très souvent réalisé ; les « morts inexplicables » seraient dues à une infection transplacentaire par ultravirus. Dans le déterminisme de ces « morts inexplicables » l'ultravirus tuberculeux agirait par sa « haute toxicité ». Les 79 % des enfants tuberculeux qui survivent, ou bien triomphent de cette action toxique de la part de l'ultravirus, ou bien ont échappé à cette infection. Cependant, ces auteurs sont d'accord sur ce point : c'est que la contagion reste le grand danger pour l'enfance et, partant, rien ne doit être changé dans

la conduite de la prophylaxie antituberculeuse actuelle.

M. Léon Bernard, malgré les notions nouvelles, reste un contagionniste acharné, puisqu'il a dit dans une conférence faite en janvier 1928 au Val-de-Grâce que :

« Pour moi, les observations qui ont dévoilé le passage à travers les filtres de porcelaine ou à travers le placenta de quelques éléments appartenant au virus tuberculeux, ne prouvent pas d'une manière certaine, que ces éléments jouissent d'un pouvoir pathogène, ni que l'hérédité joue un rôle plus fréquent qu'on ne le croyait jusqu'ici ».

Cet auteur, par une série d'arguments, soutient énergiquement le grand rôle de la contagion et accorde à l'hérédité de graine toujours une part « pour ainsi dire impondérable ».

Ses arguments sont les suivants :

Tout d'abord il met en doute la propriété toxique accordée par M. Calmette à l'ultravirus en raison de l'absence chez les enfants des « morts inexplicables » de lésions relevant d'intoxication microbienne sans, toutefois, que l'auteur croit plutôt à une action de nombre comme le fait le spirochète dans la syphilis, car les éléments bacillaires que l'on trouve dans les organes de ces enfants comme chez les cobayes inoculés avec les filtrats, sont à l'état d'unités rarissimes.

Pour M. L. Bernard, toutes les « morts inexplicables » ne sont pas dues à l'ultravirus puisqu'on

n'a pu trouver dans les ganglions de tous ces enfants ainsi morts, de bacilles de Koch.

L'auteur objecte que chez les enfants issus de tuberculeuses et séparés, on ne trouve jamais de cuti-réaction positive.

Enfin, pour démontrer le rôle de la contagion, il met au premier rang le rôle des conditions d'hospitalisation et d'élevage des enfants issus de tuberculeuses et séparés : Il rappelle la statistique connue de M. Couvelaire qui a pu abaisser la mortalité des enfants issus de tuberculeuses de 38 % (statistique de 1921-1923) à 7,2 % pour 1925-1926, grâce au perfectionnement de l'organisation hospitalière destinée à ces enfants.

Nous ne nous sommes pas étendu, dans nos travaux, sur la filtrabilité du bacille de Koch à travers le placenta. Nous nous sommes contenté, d'abord, de répéter les expériences de la filtrabilité du bacille de Koch à travers les bougies artificielles avec l'intention de travailler sur la filtrabilité transplacentaire ultérieurement.

Aussi, tout en nous inclinant devant la grande autorité des travaux qui ont mis en évidence le passage transplacentaire de l'ultravirus, nous ne croyons pas qu'il nous soit permis de prendre part à cette discussion. Nous espérons que nous pourrons, plus tard, discuter avec plus de fermeté lorsque nous nous serons rendu compte du passage transplacentaire de l'ultravirus tuberculeux.

LES POINTS OBSCURS
DE LA QUESTION DE LA FILTRABILITÉ
DU BACILLE TUBERCULEUX

La forme sous laquelle les éléments filtrables du bacille de Koch traversent les bougies de porcelaine, est inconnue :

Fontès, dans son expérience primitive en 1910, avait conclu que les granulations de Much pouvaient passer à travers les bougies Berkefeld, provoquer chez le cobaye les lésions atypiques qu'il avait observées. Nous avons exposé au début de ce travail ce que sont les granulations de Much. Nous prions le lecteur de s'y reporter. Suivant Much, les B. K. dans les produits pathologiques et dans les cultures étaient susceptibles de se résoudre en granulations acido-résistantes qui, suivant lui — mais il n'apportait aucune preuve expérimentale — (A. Calmette) pouvaient reproduire des formes bacillaires typiques.

Cependant, cette hypothèse est contredite par le fait qu'on n'a jamais pu retrouver ces granulations de Much ni à l'examen direct du filtrat, ni à l'examen du culot de centrifugation.

J. Valtis pense que, très probablement, ces gra-

nulations se résolvent en éléments encore plus petits, capables de traverser les bougies.

Des auteurs ont vu sur les frottis de ganglions de cobayes inoculés avec des filtrats, des granulations acido-résistantes, tantôt seules, tantôt à côté de B. K. acido-résistants.

On ignore quelle est la signification de ces granulations. Représentent-elles les premières formes visibles de l'ultravirus tuberculeux et qui vont donner naissance au bacille de Koch acido-résistant que l'on trouve dans les ganglions ? Ce n'est qu'une hypothèse.

Toutefois, pour notre part, nous ne les avons pas vues.

Un deuxième point obscur, c'est celui de la culture des éléments filtrables du Bacille de Koch.

On sait que, sauf Vaudremer qui dit avoir obtenu des cultures repiquables en séries, formées de filaments très fins, il n'y a que 2 ou 3 auteurs disant avoir obtenu des cultures avec des filtrats :

H. Durand et Vaudremer en ensemençant le filtrat sur L 3 (éprouvé) de pus d'un chancre d'inoculation provoqué chez un de leurs cobayes inoculé avec 1 cmc. de pus d'orchite bacillifère (elle-même provoquée par inoculation de filtrat de pus d'abcès froid dans le péritoine d'un cobaye), disent avoir obtenu une culture composée de bacilles acido-résistants.

Mlle Tougounoff a signalé qu'elle avait observé une seule fois sur plusieurs essais, un développe-

ment sur pomme de terre glycérinée et partant d'une culture de bacille de Koch.

Kirchner (de Hambourg), après de multiples efforts faits pour arriver à des cultures de filtrats, a récemment réussi à trouver dans deux cas en des milieux liquides, à côté des formes se colorant en bleu et non cultivables, quelques rares formes acido-résistantes. La filtration d'une de ces dernières cultures donnait un filtrat dans le sédiment duquel, après une inoculation de 17 jours, on a trouvé deux petits amas de bacilles acido-résistants.

A part ces trois cas isolés, habituellement il est très difficile d'obtenir des cultures avec les filtrats.

Faut-il un milieu spécial ?

Kimla (de Prague) a proposé à l'Union internationale contre la tuberculose d'essayer de cultiver le virus filtrant sur les milieux décomposés par des ferments de digestion, ce virus ne possédant pas de moyens susceptibles de décomposer le milieu artificiel nutritif.

Quoi qu'il en soit, la question reste sans réponse.

Même obscurité sur la question de culture de bacilles de Koch issus des éléments filtrables.

Honly (de Prague) a trouvé, après injection de filtrat dans le péritoine de cobayes, des nodules avec lesquels, dans quelques cas seulement, il a pu obtenir des cultures positives.

Mais on peut se demander si l'obtention même de lésions nodulaires si précoces (primo-inoculation) n'était pas en rapport avec des bacilles de

Koch véhiculés dans le filtrat par erreur de technique.

Enfin, on ne sait rien sur la raison de la virulence habituellement atténuée des bacilles de Koch issus des éléments filtrables du B. K.

Il y a, on le voit, dans la question de la filtrabilité du B. K., à côté de points acquis, des obscurités qui méritent et doivent être dissipées.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

I. — Nous acceptons que le virus tuberculeux possède, à côté de sa forme acido-résistante habituelle, des éléments qui sont invisibles par les moyens usuels d'investigation, qui traversent les bougies de porcelaine poreuse, et qui, inoculés aux cobayes, d'une part, provoquent chez ceux-ci l'infection atypique décrite par Fontès, Vaudremer, Calmette-Valtis, H. Durand, Arloing et Dufourt, etc., et, d'autre part, donnent naissance, dans l'organisme des cobayes, à des bacilles tuberculeux normaux.

II. — L'hypertrophie ganglionnaire, pour nous, n'est pas une lésion spécifique, mais, en quelque sorte, un syndrome anatomique.

III. — La présence du bacille tuberculeux est indispensable pour considérer un cas positif.

IV. — Les intradermo-réactions à la tuberculose chez les cobayes inoculés avec des filtrats sont incontestantes. Aussi ce critérium est trompeur.

V. — La notion de l'infection atypique du cobaye montre que le critérium habituel pour déceler le

B. K., au moyen du cobaye est trompeur. La tuberculose expérimentale, quand elle se produit chez le cobaye inoculé avec un produit suspect garde toute sa valeur ; l'absence de lésions tuberculeuses caractéristiques ne prouve rien. Cet examen doit être complété par la recherche du B. K. dans les ganglions que le cobaye peut présenter comme seule lésion anatomique, où, si les B. K. sont absents dans ces ganglions, pratiquer des passages successifs de cobaye à cobaye.

VI. — L'infection atypique du cobaye comme critérium complémentaire de la nature bacillaire ou non d'un produit donné, doit entrer en pratique dans les laboratoires, où l'on doit s'efforcer de rendre la technique plus rapide.

Ce procédé est destiné à devenir la source de renseignements sur des problèmes obscurs : problème des tuberculoses atypiques, des septicémies tuberculeuses, de certaines affections respiratoires qui se retrouvent si fréquemment dans les antécédents de tuberculeux avérés.

VII. — C'est ainsi qu'au moyen de cette infection atypique du cobaye, nous avons pu mettre en évidence la présence dans le sang circulant de 2 cas de granulie pulmonaire infantile, et dans le sang d'un cas de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséreuse chez un enfant, d'éléments filtrables du B. K.

VIII. — Quant au rôle des éléments filtrables du

bacille tuberculeux, dans l'hérédité tuberculeuse nous nous gardons d'exprimer notre modeste pensée. Nous ne nous sommes pas étendus, dans nos expériences sur la filtrabilité transplacentaire. Cependant, nous serait-il permis de terminer cette thèse, en exprimant le vœu que la contagion soit vue comme le grand coupable de l'énorme diffusion de la maladie, et que contre elle soient portés tous les efforts.

Vu : le Président de la thèse,

E. SERGENT

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- Arloing et Dufourt.* — Acad. Sciences, 9 novembre 1925, t. 118, p. 826.
- Arloing, Dufourt et Malatre.* — Soc. biol., 21 décembre 1925, t. 94, p. 46.
- Arloing, Dufourt.* — Soc. biol., 15 juin 1925, t. 93, p. 65.
- Paris Médical, janvier 1926, p. 75.
 - Bull. Acad. Méd., 16 février 1926.
 - Bull. Acad. Méd., 23 mars 1926, t. 95.
 - Acad. Méd., 25 mars 1926, et 27 avril 1926.
 - Soc. biol., 15 novembre 1926, t. 95, p. 1363.
 - Acad. Méd., 30 novembre 1926.
 - Soc. biol., 4 décembre 1926, p. 1414.
 - Soc. biol., 20 décembre 1926, t. 96, p. 41.
- Arloing, Dufourt et Malatre.* — Soc. Anat. (Séance du centenaire), 16 décembre 1926.
- Arloing, Dufourt.* — Presse médicale, n° 2, janvier 1927.
- Arloing, Thevenot, Dufourt et Malatre.* — Acad. Méd., 11 octobre 1927, t. 28, p. 208.
- Arloing et Dufourt.* — Soc. Biol., 19 mars 1928, t. 98, p. 969.
- Arloing et Thevenot.* — Soc. Biol., 9 juin 1928, t. 99, p. 136.
- Arloing, Favre, Josserand Charachon.* — Soc. Biol., t. 100, p. 1035.
- Arloing, Josserand, Charachon.* — Soc. Biol., t. 99, p. 1738.
- Arloing Thevenot.* — Soc. Biol., 6 décembre 1929, p. 769.
- Armand-Delille, Saens (A), Bertrand (G.).* — Soc. Biol., 20 octobre 1928, p. 1213.
- Burnet.* — Ann. de l'Institut Pasteur, 1912, t. 26, p. 878.
- Bezançon et Hauduroy.* — Revue de la tuberculose, 1924, t. V, p. 215.
- Bernard (L.) Debré, (C.) Lelong.* — Acad. méd., n° 11, 1925.
- Boquet, Nègre, Valtis.* — Soc. Biol., 30 janvier 1926, t. 94, p. 235.

Bernard (L.). — Acad. méd., 23 mars 1926.

— Acad. méd., 23 novembre 1926.

— Acad. méd., 7 décembre 1926.

— Presse médicale, 8 juin 1927, p. 723.

— Presse médicale, 24 mars 1928, p. 371.

Bocchini. — Rinascentza médica, 4 octobre 1927, n° 19.

Bonciu et Jonesco. — Soc. Biol., 17 février 1928, p. 464.

Brindeau et Cartier. — Acad. Méd., 18 juin 1929.

Barbier. — Journal de Médecine de Paris, n° 9, p. 177, 28 février 1929.

Calmette. Guerrin, Delearde. — Acad. Sciences, 21 mai 1906.

Calmette. — L'Infection bacillaire, p. 840.

Calmette, Valtis, Nègre et Boquet. — Acad. Sciences, 19 octobre 1925, t. 181, p. 491.

Calmetteet Valtis. — Ann. de Médecine, 1926, p. 553.

Calmette. Valtis, Lacomme. — Acad. Sciences, 15 novembre 1926, t. 183, p. 835.

— Presse médicalè, 10 novembre 1926.

Calmette. — Presse médicale du 17 juillet 1926.

Calmette, Valtis, Lacomme. — Acad. des Sciences, 25 juin, 1928, n° 186, p. 1778.

— Ann. de l'Institut Pasteur, octobre 1928, n° 10, p. 1149.

Calmette. — Bulletin de l'Institut Pasteur, 31 octobre 1928, t. 26, n° 20.

Calmette (A.), Couvelaire, Valtis, Lacomme, Saenz. — Acad. de Méd., 30 juillet 1929.

Carlo Verdina. — Giornale della R. Acad. di Méd. Torino, t. 88, p. 348, 1924.

— Giornale di bac. e immunologia, avril 1926, n° 4, p. 208.

Clujet, Chevallier, Kaufmann. — Soc. Biol., 20 décembre 1926, t. 96, p. 39.

Canelli (Ad.) et Lorenzo Bosco. — Giorginale di bac. e immunologia, juin 1927, n° 6, p. 365.

Gleaveland, Floyd et Margaret Chase-Harrick. — Ann. Rev. of tuber., septembre 1927, t. 16, n° 3, p. 323.

Casagrandi (O.). — Bull atti della R. Acad. di Roma, fas. 5, 1927.

Couvelaire. — Soc. d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, 12 novembre 1923.

— Académie de Médecine, 2 mars 1926.

- Académie de Médecine, 23 novembre 1926.
- Presse médicale, 19 février 1927.
- Czaczkcs (Ph.), Legrand (Am.)*. — Paris, 1927.
- Czaczkcs (Ph.)*. — Le Monde médical, 15 octobre 1928.
- Commission anglaise*. — Final rapport (en note).
- Durand (H.) et Vaudremer*. — Soc. Biol., 5 avril 1924, t. 90, p. 916.
- Durand (H.)*. — Soc. Biol., 31 mai 1924, t. 90, p. 11.
- Durand (H.) et Charchansk.i* — Soc. de Biol., 18 juillet 1926, t. 93, p. 499.
- Durand (H.)*. — Académie de Médecine, 19 janvier 1926, p. 75.
- Durand, Oury, Benda*. — Soc. Biol., 18 décembre 1926.
- Durand (H.), Kourilsky, Benda*. — Soc. Biol., t. 99, 2 juin 1928, p. 30 et 32.
- Soc. Biol., 9 juin 1928, p. 154.
- Durand*. — Leçons de la Charité, 22 janvier 1926, in Questions cliniques d'actualité. Masson, 1929.
- De Bonnis*. — Tornate Acad. della Scuola libera Med. Chir. Napolitana, 17 février 1926.
- Riforma Medica, 1926, n° 10.
- Giornale di Tisiologia, 1927, n° 3.
- De Potter*. — Soc. Biol., 25 octobre 1924.
- Soc. belge de Biol., 4 décembre, in Soc. de Biol., t. 96, p. 138.
- Debré (R.) et Bonnet (H.)*. — Quatre mémoires in Annales de Médecine, mars 1925, juin 1925, octobre 1925, novembre 1925.
- Debré (R.) et Bonnet (H.) et Lelong*. — Soc. Biol., 4 décembre 1926, t. 95, p. 1425.
- Debré (R.) et Bonnet (H.)*. — Soc. Biol., 4 décembre 1928, p. 1691, vol. 99.
- Dumont*. — Paris Médical, 28 avril 1928, p. 380.
- De Sanctis Monaldi*. — Soc. Biol., 22 décembre 1928.
- Soc. Biol., 2 mars 1929, p. 629.
- Dessy*. — Conférence internationale contre la tuberculose, Rome, 1928 et Bull. Dell. Ist Sieroterapico, 1926, n° 1.
- Eber*. — Centralbl. f. Bacteriol. orig., t. 59.
- Fontès* — Annales Inst. Oswaldo Cruz, 2, 1910, p. 55.
- Wiener Gesells. für microb. in Wien Kl. Woch., 23 septembre 1926, vol. 39, p. 1125-1126.

- Primer Congresso pan-americana de la tuberculosi
Cordoba, 1927, vol. I, p. 106.
- Conférence de Rome, 1928.
- Ferrhan (V.)*. — Lac. Paris, 1929.
- Figuerido (B.)*. — Sec. brasil. de Biol., 14 décembre 1926, t. 96,
1927, p. 491.
- Giuseppe Vascellari*. — Il Policlinico Sez. Med., janvier 1928,
fasc. I, p. 17.
- Conférence de Rome, 1928.
- Hauduroy et Vaudremet*. — Soc. biol., 22 décembre 1926, t. 89,
p. 1276.
- Hauduroy*. — La Presse Médicale, 20 février 1926.
- Hababou-Sala*. — Société biologique, 20 octobre 1928, t. 99,
p. 1215-1217.
- Honly*. — Conférence de Rome, 1928: In Policlinico, 5 novembre
1928, n° 44.
- Kimla*. — Conférence de Rome, 1928: In Policlinico, 5 novembre
1928.
- Kirchner*. — Conférence de Rome, 1928.
- Kindberg (L.) et Garcin*. — Ann. de Méd., octobre 1928, n° 24
p. 262.
- Lesbouyries et Vergé*. — Acad. Sciences, octobre 1927.
- Lange Ludwig*. — Conférence de Rome, 1928.
- Lange Bruno*. — Zeitsch. f. tuberc., 1926, vol. 46, n° 6, p. 455.
— Conférence de Rome, 1928.
- Loffreda*. — Conférence de Rome, 1928.
- Lucksch*. — Conférence de Rome, 1928.
- Lowenthal*. — Zeitsch. f. Hyg., vol. 107, p. 387.
- Lydia Rabinowitch-Kempner*. — Deut. med. woch., 1927, n° 49,
— Zeitsch. f. tuber., 1928, vol. 7.
- Lelong (M.)*. — Thèse de Paris, 1924-1925, n° 66.
- Lougue*. — Soc. Biol., t. 100, 27 avril 1929, p. 1186.
- Lino Urizio*. — Rivista di Patologia e clinica della tub., 31 jan-
1929, fasc. 1, p. 65.
- Migliavacca*. — Soc. Med. Chirurgica di Pavia, séance 1^{re} février
1929.
- Martinalli*. — Conférence de Rome, 1928.
- Montemartini*. — Bulle della ist Sieroterapico Milanese, 1925,
n° 1.
- Mellon (R.) et Eliz Jost*. — Proceedings of the Soc. exp. biol. and
med., 1927, vol. 24, p. 743.

- Amer. rev. of tuber., 19 mai 1929, p. 483-497.
- Junkin (Mac)*. — Journal of exper. med., 1921, vol. 33, p. 751.
- Mantoux et Paraf (J.)*. — Soc. biol., t. 95, 30 octobre 1926, p. 1100.
- Monckeberg*. — Progrès médical, n° 3, juillet 1928.
- Musso (Augusto)*. — Arch. di biol., 1928, n° 5, p. 51-62.
- Nelis*. — Soc. Biol., 8 janv. 1927, t. 96, p. 21.
- Nelis*. — Soc. Biol., t. 97, 1927, p. 681.
- Nasta*. — Soc. Biol., 5 mars 1927, t. 94, p. 511.
- Nasta et Blechmann*. — Soc. Biol., 2 mai 1929, in Soc. Biol., t. 101, p. 318.
- Nasso (J.)*. — Riforma med., n° 51, 1927.
- Ottolenghi*. — Conférence de Rome, 1928.
- Priboiano et Lacomme*. — Soc. Biol., 9 février 1929, t. 100, p. 402.
- Philibert*. — Bull. de la Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose, 1^{er} décembre 1912.
- Manuel de bactériologie médicale, 1927, p. 355.
- Petragnani*. — B. Ist. Sierotrapico Milanese Fas, 4 août 1926, p. 196.
- Petroff*. — Conférence de Rome 1928.
- Partearroyo*. — Arch. de med. cir. y especialidades, juillet 1927, vol. 27, n° 3, p. 61.
- Paisseau et Oumarsky*. — Bull. et mém. Soc. de méd. des Hôpitaux de Paris, 12 octobre 1928, t. 52, p. 27.
- Soc. Biol., t. 99, 15 décembre 1928, p. 1854.
- Paisseau et Vialard*. — Bull. et mem. de la Soc. de méd. de Paris, 4 novembre 1927, n° 31, p. 1461.
- Paisseau, Valtis, Saenz*. — Presse médicale, 9 février 1929, n° 12.
- Popper et Railleany*. — Soc. Biol., t. 99, p. 1080.
- Soc. Biol., 3 et 17 mars 1927, t. 96, p. 1235 et 1237.
- Soc. Biol., 9 et 23 juin et 7 juillet 1927, t. 97.
- Paraf (J.)*. — Soc. Biol., 14 mars 1925, t. 92, p. 792.
- Prosper Elisabeth*. — Soc. Biol. 19 juillet 1924.
- Rossi*. — Acad. Sciences, 25 juin 1928, t. 186, p. 1867.
- Soc. Biol., t. 101, 22 juin 1929, p. 638.
- Sacorraphos*. — Presse médicale, 21 septembre 1929, n° 76.
- Straus (J.)*. — La tuberculose et son bacille. Paris, 1895.
- Sylvio Torres et Taylor Mello*. — Rivista de Zootechnia e Veterinaria, 1927, t. 13, n° 23, p. 125.

- Saladino Gramarosa.* — Rivista di pathologia e clinica della tubercolosi, 31 août 1927, fasc. 4, p. 225.
- Sweany.* — Amer. Rev. of tuber., janv. 1928, vol. 17, p. 77.
- Sterling Okumiewsky.* — Conférence de Rome, 1928.
- Soc. Biol. Polonaise, 9 novembre 1927, t. 98, p. 71.
- Sterling Okumiewski.* — Revue de la tuberculose, décembre 1927.
- Sergent (E.).* — Académie de Médecine, 16 février.
- Sergent (E.), Durand (H.) et Benda.* — Acad. de Méd., 7 déc. 1926.
- Soc. Biol., 2 juin 1928, t. 99, p. 28.
- Sergent (E.), Priboiano (D.).* — Soc. Biol., t. 100, 23 février 1929, p. 546.
- Saenz (A.).* — Conférence de Rome, 1928.
- Soc. Biol., déc. 1928, t. 99.
- Soc. Biol., 21 juillet 1928, t. 99.
- Soc. Biol., 2 février 1929, p. 317 et Soc. Biol., 2 mars 1929, t. 100, p. 629.
- Saenz et Van Deinse.* — Soc. Biol., 22 décembre 1928, t. 99, p. 1940.
- Stanley Griffith.* — Journal of Pathol. and bacter., février 1920, t. 23, p. 129.
- Seller.* — Conférence de Rome, 1928.
- Selter et Blumenberg.* — B. Tag. d. Deuts. Vereining f. microb. in Centralbl. f. bact., etc., I, t. 110, 1929, p. 167.
- Titu Vasiliu et Irimoiniu (Ch.).* — Soc. Biol. roumaine, 27 mars 1926 in Soc. Biol., t. 94, p. 1311.
- Thompson et Frobisher.* — Amer. Rev. of tuber., t. 18, décembre 1928, p. 822, 828.
- Tougounoff (Mlle).* — Soc. Biol., 2 juillet 1927, t. 97, p. 349 et août 1927, t. 97, p. 628.
- Vaudremer.* — Soc. Biol., 9 juin 1923
- Paris médical, janvier 1924, n° 1, p. 30.
- Soc. Anat. (séance du centenaire), 16 décembre 1926.
- Valtis.* — Soc. Biol., 12 janvier 1924, t. 90, p. 19.
- Revue de la tub., 1924, t. 5, n° 2, p. 218.
- Soc. Biol., 19 janvier 1924, t. 90, p. 74.
- Soc. Biol., 3 mai 1924, t. 90, p. 1130.
- Ann. Inst. Pasteur, juin 1924.
- Valtis, Nègre, Boquet, Certonciny (Mlle).* — Soc. Biol., 17 décembre 1927, t. 97, p. 1167.

- Valtis et Missiewicz (Mlle)*. — Soc. Biol., 2 juin 1928, t. 99, p. 7.
- Valtis*. — Académie des Sciences, 15 octobre 1925.
- Soc. Biol., 30 janvier 1926.
- 13 février 1926.
- Valtis*. — Soc. Biol., 9 juillet 1927, t. 97, p. 477.
- Valtis, Saenz et de Sanctis Monaldi*. — Société biologique
17 novembre 1928, vol. 99, p. 1558.
- Valtis*. — Presse médicale du 28 janvier 1928.
- Paris médical, 12 janvier 1929.
- Valtis, Saenz*. — Soc. Biol., t. 101, 1^{er} juin 1929, p. 353.
- Soc. Biol., 1^{er} juin 1929, p. 351.
- Van Deinse*. — Soc. Biol., 25 mai 1929, t. 101, p. 273.
- Vanucci*. — Sperimentale, t. 78, fasc. 3, 1924.
- Van Beneden*. — Soc. Biol., 17 novembre 1928, t. 99, p. 1560.
- Bruxelles médical, 1927, n° 47, p. 1493.
- Weber et Stiffenhagen*. — Arb. aus. d. k. gesundheitsamte, 1912,
F. 2, p. 419.
- Weber*. — Soc. Biol., 9 janvier 1926, t. 94, p. 8.
- Weichardt*. — Conférence de Rome, 1928.
- Zuccola*. — Rivista di patologia e clinica della tuber., 31 août 1927,
fasc. 8, p. 590.
- Zechnovizer et Karout (T. A.)*. — Inst. bact. Kharkoff, journal de
microbiologie russe, t. 5, 1927, p. 97.

